

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



LACTATO Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS
EN EL PACIENTE QUEMADO CRÍTICO
TESIS DOCTORAL

EVA HERRERO DE LUCAS

Madrid, 2017

Directores

Abelardo García de Lorenzo y Mateos
Santos Manuel Sánchez Sánchez

El profesor Dr. Abelardo García de Lorenzo y Mateos,
Catedrático de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid
Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario la Paz

y

el Dr Santos Manuel Sánchez Sánchez,
Jefe de Sección de Medicina Intensiva del Hospital Universitario la Paz,

hacen constar

que el trabajo titulado "Lactato y parámetros hemodinámicos en el paciente quemado crítico" ha sido realizado por Doña Eva Herrero de Lucas bajo nuestra dirección y reúne el interés y las condiciones exigibles para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

En Madrid, a 18 de Mayo de 2017.

Fdo

Abelardo García de Lorenzo y Mateos

Santos Manuel Sánchez Sánchez

AGRADECIMIENTOS

Un buen trabajo tiene el mejor equipo detrás.

El engranaje de este trabajo está compuesto de tantas piezas que enumeradas de una en una perderían su función.

El desinterés en la tediosa recogida de datos.

La mano paciente que ayudó a ordenar la información.

Los críticos mentores que dieron forma.

Los que pusieron la tecnología para facilitar.

Los que con su paciencia aguantaron los momentos bajos.

Los que impulsaron la finalización.

Los que donaron su tiempo para que yo dispusiera del mío.

Los del mas allá por sus sabios consejos.

Los que pasaron por allí en el momento justo.

Los que sin saberlo estuvieron.

A todos ellos mi más sincero agradecimiento.

RESUMEN

Introducción

La alteración de la permeabilidad y los importantes desplazamientos trasvasculares de líquidos en el traumatismo térmico son los responsables de la formación de edema y de la pérdida masiva de fluido intravascular.

La resucitación del paciente quemado critico sigue siendo un tema de controversia en el que se contraponen grupos que defienden el uso de parámetros no invasivos, frente a otros, cada vez más numerosos, que defienden que es necesaria la monitorización de parámetros hemodinámicos para un adecuado tratamiento de estos pacientes. Además de las dudas en cuanto al tipo de monitorización necesaria tampoco están claros los objetivos que deben perseguir.

Por otro lado, el objetivo de la resucitación es restaurar el aporte de oxígeno a los tejidos y el lactato es un parámetro que refleja su perfusión, tanto en valores absolutos como en su evolución medida como aclaramiento. Por ello, nos propusimos estudiar si un peor aclaramiento de lactato en las primeras 24h es un buen predictor de mortalidad y si su uso conjunto con los parámetros hemodinámicos derivados de la termodilución transpulmonar son una herramienta útil en la fase de resucitación.

Métodos

Se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, observacional de una cohorte de enfermos quemados críticos admitidos en un periodo de tres años en el marco de la utilización protocolizada de una resucitación con hipovolemia permisiva monitorizada con termodilución traspulmonar y niveles de lactato.

Hablamos de “quemado crítico” cuando cumplen los siguientes criterios de inclusión: SCTQ > 20% o < 20% con síndrome de inhalación asociado o edad avanzada o quemadura química o eléctrica o afectación profunda de cara y/o cuello.

Se recogen datos demográficos, evolutivos, del traumatismo, escalas de gravedad, parámetros analíticos y cada 8h hasta las 72h: diuresis, volumen infundido, parámetros hemodinámicas, troponina I y NTproBNP, presión intraabdominal y lactato.

Se calculó el aclaramiento de lactato en diferentes periodos: 1^{as} 24 h y entre 0-8h, 8h-16h según la fórmula (Expresado en porcentaje)

$$\text{Lactato1- Lactato 2/ Lactato 1} \times 100$$

Resusltados

Analizamos en total 132 pacientes de los cuales 98 fueron hombres (74.2%) y 34 mujeres (25.8%) con una edad media de 48 ± 18 y una SCTQ de 35.0 ± 22.1 . El mecanismo predominante fue llama en el 89,7% (115 pacientes). Tanto el índice cardiaco(IC), como el volumen de sangre intratorácica (IVSIT), como la variación del volumen sistólico (VVS), cómo el índice de agua extravascular pulmonar (IAEP) sufrieron cambios significativos a lo largo del periodo de resucitación.

La IVSIT parte de valores claramente inferiores a los considerados como normales (744 ± 276 ml/m²) sin embargo se consigue en todo momento un IC por encima de 3 ml/min/m².

En 40 pacientes (39,6 %) los valores de IVSIT inicialmente presentaron cifras críticas (inferiores a 600), sin embargo este subgrupo de pacientes no se correlacionó con un aumento de la mortalidad. Los valores medios de IAEP no superaron las cifras consideradas como normales (10 cc/Kg)

El volumen medio requerido por nuestros pacientes fue superior al esperado por Parkland y así mismo la diuresis horaria también fue superior al objetivo.

Se estudió la relación entre los requerimientos de volumen en las primeras 24 horas y la mortalidad, el SOFA o los días de estancia en UCI, pero no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas.

El lactato elevado al ingreso se correlaciona con la mortalidad ($p < 0,001$) sin embargo no existe relación entre el aclaramiento de lactato en las primeras 24h y la mortalidad existiendo correlación sólo con el aclaramiento entre las 8h y las 16h.

El punto de corte para considerar un valor de lactato como normal tradicionalmente se ha establecido en 2 mmol/l, sin embargo en nuestro estudio dividimos al total de pacientes entre graves y leves según el área de superficie corporal total quemada mayor o menor de 20% y analizamos en ambos subgrupos dos puntos de corte, 1,8 y 2.

En el grupo con una SCTQ < 20% hubo diferencias significativas multiplicándose por siete la mortalidad con el punto de corte más bajo.

La media de normalización del lactato fue de 3 días y los pacientes que no normalizaron el lactato en el día 3 tienen 5 veces más riesgo de fallecer que aquellos que lo han normalizado.

Conclusiones

El lactato elevado al ingreso es un factor de mal pronóstico. El punto de corte que mejor predice mortalidad debe ajustarse en función de la SCTQ.

El aclaramiento de lactato en las primeras 24h a diferencia de lo que ocurre en otros modelos de agresión no se correlaciona con la mortalidad

siendo muy influenciado en la fase más precoz de la resucitación por la glicólisis acelerada secundaria a la respuesta inflamatoria.

Valores infranormales de precarga son suficientes para conseguir un gasto cardiaco y una perfusión periférica adecuada.

La ventilación mecánica influencia de forma independiente las necesidades de volumen.

Ninguno de los parámetros estudiados para la monitorización es por sí solo ideal.

1	INTRODUCCIÓN	15
1.1	Recuerdo histórico.....	17
1.2	Fisiopatología	21
1.3	Respuesta hemodinamica a la quemadura.	31
1.4	Objetivos y monitorización de la resucitación.....	35
1.5	Monitorización tisular	41
2	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	53
3	PACIENTES Y MÉTODOS.....	57
3.1	Ámbito del estudio	59
3.2	Diseño del estudio	59
3.3	Población del estudio.....	61
3.4	Variables recogidas	63
3.5	Técnicas utilizadas	67
3.6	Método estadístico.....	75
4	RESULTADOS.....	79
4.1	Datos epidemiológicos	79
4.2	Descripción evolutiva.....	81
4.3	Volumen infundido y diuresis.....	83
4.4	Resultados variables hemodinámicas.....	85
4.5	Resultado de variables analíticas.....	91
4.6	Resultados de lactato	93
4.7	Correlación entre parámetros termodilución y analíticos.....	101
4.8	Relación volumen infundido.....	103
4.9	Resumen de las principales variables.....	105
5	DISCUSIÓN.....	109
5.1	Variables hemodinámicas y aporte de volumen	109
5.2	Índice de agua extravascular pulmonar.....	115
5.3	Variables analíticas (Troponina y NTproBNP)	119
5.4	Lactato	123
6	CONCLUSIONES	131
7	ANEXOS	135
7.1	ANEXO 1.....	135
7.2	ANEXO 2.....	138
7.3	ANEXO 3.....	139
7.4	ANEXO 4.....	140
8	ABREVIATURAS.....	143
9	Bibliografía	147

INTRODUCCIÓN

1-INTRODUCCIÓN

1.1 *Recuerdo histórico*

Las lesiones térmicas posiblemente sean tan antiguas como el descubrimiento del fuego. Aún más, los ríos de lava volcánica o los incendios forestales producidos por rayos o los rayos mismos, pudieron ser responsables de quemaduras mucho antes del dominio del fuego por el hombre. Es fácil deducir, que el tratamiento de las quemaduras se desarrolla a través de las épocas paralelo al avance de la medicina y la tecnología médica. Miles de años antes de nuestra era, los apósitos de material vegetal o animal y los ritos mágicos-religiosos dominaron el acto médico antiguo. El tratamiento de las quemaduras se limitaba a la aplicación tópica de diferentes tipos de emplastos, remoción de cuerpos extraños, protección de las heridas con materiales limpios e invocaciones a deidades curativas.

En el papiro egipcio Smith de 1500 a.C. se mencionaba un ungüento de resina y miel. En el año 600 a.C. los chinos usaban tinturas y extractos de la hoja de te. Casi doscientos años más tarde Hipócrates describió el uso de grasa de cerdo derretida y resina con las que se impregnaban los vendajes. Galeno (130-210 d.c) usaba vinagre y una técnica con exposición abierta de la herida.

El médico árabe Rhases recomendaba usar agua fría para aliviar el dolor asociado a las quemaduras. Guilhelmus Fabricius Hildanus, un cirujano alemán, publicó *De Combustionibus* en 1607, una obra en la que comentaba la fisiopatología de las quemaduras con contribuciones únicas al tratamiento de las contracturas.

A comienzos del siglo XIX Dupuytren revisó 50 pacientes quemados tratados con vendajes oclusivos y desarrolló un sistema de clasificación de la profundidad de la quemadura que sigue utilizándose hoy en día.

En Abril de 1947 ocurrió un accidente industrial llamado "Desastre de Texas City", el de mayor mortalidad conocido en la historia de Norteamérica cuando al chocar dos buques cargados con fertilizante (nitrato de amonio) explotaron en un muelle de Texas City. El Dr Blocker demostró la valía del abordaje con un equipo multidisciplinar movilizándolo a los alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Texas. Trató más de 800 de los pacientes quemados y publicó varios artículos e informes estatales. Es reconocido como pionero en el campo de la investigación de las quemaduras y del tratamiento de los niños al limpiar, exponer las quemaduras al aire y alimentar al paciente todo lo que pudiera tolerar¹. En 1962, su dedicación al tratamiento de los niños quemados convenció a la organización Shriners of North America para que construyera su primer centro infantil para quemados en Galveston, Texas.

Los cimientos del tratamiento hidroelectrolítico que se aplica en la actualidad comenzaron con los estudios de Frank P. Underhill², quien, como profesor de Farmacología y Toxicología de Yale, estudió 20 personas con quemaduras en un incendio en el teatro de Rialto en 1921. Underhill (citado por Knaysi y cols³) demostró que el líquido de las ampollas tenía una composición similar a la del plasma y que podría reproducirlo usando una solución salina que contuviera proteínas. Propuso que la mortalidad de los pacientes con quemaduras se debía a la pérdida de líquidos y no a las toxinas, como se pensaba hasta entonces.

En 1944 Lund y Browder⁴ definieron el cálculo estimado de la superficie quemada y desarrollaron diagramas en los cuales los médicos podían dibujar con facilidad las zonas quemadas y obtener un porcentaje cuantificable que describía la superficie con quemaduras. De esta forma se definieron procedimientos de reposición de líquidos basados en la superficie. Knaysi y cols³ propusieron una regla del nueve, útil y sencilla para evaluar el porcentaje de superficie corporal con quemaduras.

Los Drs Oliver Cope y Francis Moore⁵ pudieron cuantificar la cantidad de líquido necesaria para la reanimación correcta, propusieron que el espacio entre las células era el principal receptor de la pérdida de plasma, provocando la inflamación de los tejidos tanto lesionados como no lesionados en proporción al tamaño de la quemadura. Moore concluyó que era necesario añadir una cantidad adicional de líquidos por encima de lo recogida en las sábanas y de la medida de la evaporación del vapor de agua en las primeras 8 horas después de la quemadura para reemplazar la pérdida de "el tercer espacio". Después desarrolló una fórmula para calcular la reposición de líquidos basada en el porcentaje de la superficie corporal quemada.

Evans y cols,⁶ expusieron algunas recomendaciones al relacionar las necesidades de líquidos con el peso y la superficie corporal quemada. A partir de sus recomendaciones se infundía una solución salina normal (1ml / Kg / % quemadura) más coloides (1 ml/ Kg/ % quemadura) junto con 200 ml de glucosado al 5% para cubrir las pérdidas insensibles de agua durante las primeras 24 horas.

Un año más tarde Reiss y cols, presentaron la fórmula Brooke, que modificaba la fórmula de Evans al sustituir la solución salina normal por Ringer lactato y disminuir la cantidad de coloide administrado.

Báxter y Shires⁷ desarrollaron una fórmula sin coloides, que ahora se conoce como fórmula del Hospital Parkland (o fórmula Parkland). Quizá esta es la fórmula más utilizada actualmente y recomienda usar 4 ml de lactato Ringer / Kg / % quemada / 24h después de la quemadura (aunque la American Burn Association empieza a recomendar la regla de los 10).

Tabla 1. Resumen de momentos históricos más importantes en el tratamiento de la quemadura

Año	Evento Histórico
1600 a.C.	Imhotep, uso de emplastos de miel de abeja, ritos mágicos religiosos
400 a.C.	Predominio de los Criterios de Hipócrates
1 d.n.e.	Emplastos de hierbas, remoción de bridas posquemaduras
700 d.n.e	Sustancias emolientes, empirismo
900 d.n.e	Sustancias refrigerantes
1596	"A Profitable and Necessary Book of Observation" Primer libro exclusivo sobre quemaduras por William Clowes
1607	Fabricio Hildamus de Bassel publica el libro "De Combustionibus" Clasifica tres grados de profundidad
1797	Publicación del libro "An Essay on Burns" por Edward Kentish
1832	Dupuytren clasifica las quemaduras en seis grados de profundidad
1833	Primer hospital para quemados, en Edimburgo, dirigido por Syme
1900's	Se introduce el concepto de Escisión temprana más autoinjerto
1920's	Descripción del fenómeno de translocación bacteriana en quemados
1930's	Uso del Nitrato de Plata
1950's	Invención del Dermatómo de Brown, Fórmulas de Reanimación
1960's	Acetato de Mafenide, Sulfadiazina de Plata, Unidades Especializadas, Personal Especializado, campañas de prevención de quemaduras
1980's	Desarrollo de Piel Artificial; Burke y Yannas, apósitos sintéticos
1990's	Cultivos de queratinocitos, piel transgénica
Siglo 21	Enfásis en calidad de vida posquemadura, cirugía reconstructiva, rehabilitación, prevención de quemaduras.

1.2 FISIOPATOLOGIA

La quemadura es una lesión tisular que puede estar causada por distintas agresiones, como la energía térmica, eléctrica, sustancias químicas y radiación.

Aunque los avances en la fase de resucitación, técnicas quirúrgicas, control de infecciones y soporte nutricional han permitido mejorar la supervivencia de este tipo de pacientes, continua siendo una importante causa de morbi-mortalidad, poniendo de manifiesto la gran importancia que tiene la asistencia inicial en el pronóstico y resultado final de la evolución.

El shock por quemaduras es tanto un **shock hipovolémico** como un **shock celular** y se caracteriza por cambios hemodinámicos específicos, incluidos el descenso dramático del líquido extracelular y del volumen plasmático. La alteración de la permeabilidad y los importantes desplazamientos transvasculares de líquidos tan característicos del traumatismo térmico son los responsables de la formación de edema y de la pérdida masiva de fluido intravascular^{8,9}.

El aumento del líquido trasvasado desde el plasma al intersticio es responsable de la disminución del volumen plasmático eficaz, y en consecuencia de la hipovolemia que acompaña a la fase aguda de las quemaduras graves. El edema, que es definido como una acumulación anormal de líquido en células, tejidos o cavidades del organismo por sí mismo puede aumentar la presión en los tejidos afectados de forma circunferencial agravando aún más lesión y la hipoxia tisular.

En las capas de la piel superficiales la perfusión es mayor así que al verse afectadas por una lesión térmica la formación de edema es más importante al igual que el rango de reabsorción.

Al igual que el tratamiento de otras formas de shock, el objetivo principal es restaurar y preservar la perfusión de los tejidos, sin embargo, en el shock por quemaduras la resucitación se complica por la velocidad de formación del edema que jugará un papel importante en el pronóstico final del paciente.

El **SHOCK HIPOVOLÉMICO** es secundario a una alteración de la permeabilidad capilar pero no sólo en áreas quemadas sino también áreas no quemadas. El desarrollo de edema en las áreas no quemadas es característico de pacientes cuya superficie corporal total quemada (SCTQ) es >25-30 %. Su mecanismo no es del todo claro. Demling en sus estudios apuntó que existía un aumento de la permeabilidad a proteínas en áreas no quemadas hasta 1-2 horas después del daño y el proceso de formación de edema persistía durante 24-36h. Hay una pérdida de presión osmótica como consecuencia de la hipoproteinemia dando lugar a un descenso del gradiente.

Varios factores han sido propuestos en la fisiopatología de la formación de edema:

- Pérdida de función de la barrera endotelial
- Aumento de la presión hidrostática intravascular
- Aumento de la presión negativa en el intersticio
- Aumento de la presión osmótica intersticial

Dando lugar a una **alteración de la permeabilidad** y a un **flujo de fluido transcapilar**¹⁰.

La **alteración de la permeabilidad** en el proceso de la formación del edema juega un papel importante. Se han propuesto varios mediadores que actúan alterando la integridad de la membrana de las vénulas y aumentando la permeabilidad.

Estos mediadores son liberados desde las células dañadas, así como por los neutrófilos^{11,12}. Los agentes que participan en la respuesta inflamatoria son los siguientes:

– Células inflamatorias:

Los neutrófilos están presentes de forma precoz en la fase de isquemia-reperfusión que ocurre en la región quemada como evidencia la elevación local de la actividad de la xantina oxidasa, con un pico máximo a las 24h, empezando a resolverse a las 72 h.

Los neutrófilos son fuente de oxidantes y otros mediadores también relacionados con la formación del edema¹³. El rango de secuestro de los neutrófilos en las quemaduras profundas es más lento, pero persiste más en el tiempo. Esta acumulación lenta resulta en la oclusión de los vasos superficiales de la epidermis hasta los vasos más profundos^{14,15}. Los linfocitos se empiezan a acumular en la superficie a las 12h y no se acumulan en las zonas profundas.

Las zonas superficiales tienen mayor acumulación de células inflamatorias de forma precoz mientras que en las zonas profundas hay menos neutrófilos inicialmente y sin embargo existe una progresión a la microvasculatura dérmica.

– Radicales libres:

Los radicales libres son producidos principalmente como resultado de la hipoxia local seguida por perfusión aumentando la actividad de la xantina deshidrogenada. Todas las células alteradas expuestas al oxígeno son capaces de liberar oxidantes¹⁶.

Los radicales libres causan daños en el endotelio produciendo:

1. alteraciones de la permeabilidad
2. alteración de la peroxidación lipídica
3. Iniciación y perpetuación de la respuesta inflamatoria
4. disrupción de los componentes de la matriz intersticial
5. Iniciación del metabolismo del ácido araquidónico
6. Descenso de los antioxidantes endógenos.

Los mecanismos normales que neutralizan los fenómenos oxidativos empeoran por la reducción del flujo sanguíneo^{17,18}. Esto es en parte responsable de la presión negativa del intersticio producida por un aumento de la actividad de partículas osmolares y un aumento de la *compliance* del intersticio. Varios estudios experimentales demostraron que el tratamiento con antioxidantes disminuía el proceso de formación de edema y en la alteración de la permeabilidad ¹⁹. Los antioxidantes atenuarían la alteración de la permeabilidad y mantendrían la integridad del espacio intersticial.

Los antioxidantes más utilizados fueron: Vitamina C, Vitamina E, Glutathione, N-acetil cisteína, Alopurinol, Ibuprofeno, Factor inhibidor de la actividad plaquetaria. A pesar de los beneficios documentados en el laboratorio de momento no hay suficiente evidencia científica.

– Prostaglandinas:

Después de producirse la quemadura hay una liberación masiva de prostanoïdes con efecto vasodilatador, prostaciclina (PGI₂) y prostanoïdes con efecto vasoconstrictor, tromboxano (TxA₂).

La precoz liberación de tromboxano es considerado, al menos en parte, la responsable del persistente descenso de flujo sanguíneo en la quemadura (zona de isquemia), de la agregación plaquetaria y de la marginación de neutrófilos. Ha sido estudiada la aplicación tópicamente de inhibidores de tromboxano para mejorar el flujo en la zona de isquemia y evitar su conversión, así como un inhibidor de la ciclo-oxigenasa, ibuprofeno^{20,21}.

– Quininas:

Se producen en los tejidos después del trauma térmico, aunque su detección en sangre o linfa es muy difícil por la elevación de forma simultánea de la quininas que inactiva las quininas libres.

- Histamina:

La histamina es liberada por los mastocitos en las zonas quemadas inmediatamente después del traumatismo térmico²². Sus niveles se elevan de forma transitoria indicando que es un agente cuya participación en la alteración de la permeabilidad se desarrolla en la fase temprana²³. Muchos autores piensan que su participación en la formación del edema es insignificante y solo algún estudio ha documentado algún resultado positivo con el uso de inhibidores H1.

Algunos autores han publicado mejores resultados utilizando en vez de bloqueantes de los receptores H1, antagonistas como la cimetidina ^{24,25}. Aunque los estudios son muy limitados parece que la histamina es un importante mediador en la formación del edema.

- Otros mediadores:

Otros agentes como las citoquinas, la cascada de complemento, neuropéptidos y serotonina están involucrados así como lipoproteínas, peroxidasas lipídicas y otros fragmentos del colágeno.

A la alteración de la permeabilidad capilar se añade una **alteración de la red linfática** que agrava la situación. Todas las proteínas que cruzan desde el plasma al intersticio tanto en condiciones normales como patológicas son eliminadas por la red linfática porque las proteínas no se transfieren de vuelta a través de la membrana capilar al vaso. El gradiente de presión oncótica se mantiene gracias al funcionamiento del sistema linfático. En modelos experimentales el flujo linfático aumenta 50 veces en el paciente quemado. La contractilidad linfática ayuda a propulsar la linfa hacia los conductos que drenan al sistema venoso.

La dermis está ricamente dotada de linfáticos. Hay un plexo superficial en la mitad de la dermis, otro más profunda en la dermis y uno menos extenso adyacente al tejido celular subcutáneo. El número de vasos linfáticos se corresponden con la riqueza del flujo de sangre²⁶. El tejido graso, planos profundos y subdérmicos tienen menos vasos y por tanto menos linfáticos.

En este espacio la absorción del edema es más lento. La oclusión de los capilares y de la microcirculación que tiene lugar en las quemaduras profundas daña la red linfática disminuyendo su eficacia²⁷.

Como consecuencia de esta alteración de la permeabilidad hay un **flujo transcapilar hacia el intersticio**. La cantidad de fluido que entra en el intersticio desde los capilares está gobernado por un conjunto de fuerzas y propiedades de la membrana capilar y del intersticio. Estos factores dictan el rango de movimiento a través de la microvasculatura así como el ritmo de acumulación.

Las fuerzas que controlan el movimiento de fluido a través de la membrana capilar son dilucidadas por la fórmula de Starling:

$$Q = K_f (P_{cap} - P_i) + \sigma (\pi_p - \pi_i)$$

Q: Es el rango de filtración de fluido y es simplemente el rango con el que el fluido se mueve a través de la membrana capilar desde el espacio intravascular hacia el intersticial. Bajo circunstancias normales cualquier fluido que pasa al intersticio es eliminado por el sistema linfático sin formarse edema.

Kf: es el coeficiente de filtración. Depende de las propiedades de la membrana capilar, especialmente de la superficie y la compliance del intersticio. En el caso de la piel y de las regiones circundantes de tejido blando la compliance depende de la integridad estructural de las fibras de colágeno, las uniones hialurónicas entre ellas y la hidratación de la sustancia fundamental donde se hayan integradas.

Si el marco de colágeno es destruido y la sustancia fundamental está más hidratada, la compliance aumenta y la facilita que el fluido se mueva hacia el intersticio.

Pcap-Pi: es el gradiente de presión entre la presión capilar y la presión hidrostática intersticial. Este gradiente normalmente es de 10-12 mmHg en dermis y favorece el movimiento de líquido del capilar al intersticio. Un mayor gradiente empuja más fluido fuera y aumenta el rango de filtración. Si no fuera por una fuerza que se oponga, el filtrado fuera sería continuo.

np-ni: es el gradiente de presión oncótica que representa la diferencia entre la presión oncótica plasmática y la presión oncótica intersticial. Es en condiciones normales 10-12 mmHg en la dermis pero favorece la retención de fluido dentro del capilar por la mayor concentración de proteínas dentro del plasma con respecto al intersticio. Este gradiente contrarresta el gradiente hidrostático por lo que normalmente no se forma edema. Si la presión oncótica plasmática disminuye el gradiente oncótico disminuye dejando de oponerse al gradiente hidrostático permitiendo mayor flujo de líquido hacia el intersticio (Q).

σ: es el coeficiente de reflexión y representa el grado de permeabilidad de la membrana capilar. Una membrana impermeable tiene un coeficiente de 1. Normalmente en la membrana capilar es de 0. En el área de la quemadura y circundantes a la quemadura está elevado y es uno de los factores más importante de formación de edema.

La membrana capilar empieza a ser permeable a varias proteínas plasmáticas incluyendo albúmina y globulinas de mediano-pequeño tamaño. En la dermis este coeficiente cae desde 0.9 (cerca de impermeable) a 0.3 (altamente permeable).

El rango de filtración de fluido (Q) está muy elevado inmediatamente después de la quemadura sobre todo en las 2 primeras horas pero generalmente alcanza una meseta a las 24h y entonces permanece más alta de lo normal disminuyendo gradualmente a lo largo de los siguientes días. La severidad y duración de la fuga es directamente proporcional a la extensión de la quemadura. La compliance del intersticio aumenta debido a la destrucción de colágeno y esto favorece el acúmulo de mayor volumen intersticial perpetuando la formación de edema.

Además la inflamación y la quemadura provocan una desnaturalización del colágeno, que ocasiona una fragmentación de moléculas convirtiéndolas en partículas osmóticamente activas y así el intersticio se comporta como una esponja que permite su expansión y crea una fuerza de succión negativa que disminuye de forma dramática la P_i .

La membrana capilar deja de comportarse como una barrera semi-permeable permitiendo el trasvase masivo de fluidos y proteínas desde el compartimento vascular al intersticial. La alteración de la permeabilidad es máxima hasta las 8-12 h tras la lesión térmica. Mediante algoritmos apropiados se ha demostrado que este trasvase de proteínas es proporcional a la superficie dañada y por tanto a la extensión y profundidad de la herida²⁸ y se acompaña simultáneamente de una disminución de las proteínas plasmáticas.

El incremento de la concentración de las proteínas intersticiales en la zona quemada produce simultáneamente un aumento de la presión oncótica intersticial que puede llegar a igualarse a la presión oncótica del plasma.

El gradiente oncótico disminuye por lo que hay menos fuerza para sostener el fluido en el espacio intravascular favoreciendo el trasvase de líquido desde el plasma al intersticio.

La **alteración de la barrera epidérmica** favorece también la pérdida de fluidos desde el compartimento intersticial de la zona quemada hacia el exterior siendo proporcional a la extensión de la lesión. Diversos autores han cuantificado estas pérdidas destacando las estimaciones de Davies²⁹. Basadas en estudios experimentales, la estimación de las pérdidas por evaporación e insensibles en el paciente quemado puede realizarse mediante la siguiente fórmula:

$$QEV = 0,35 \times SC \times SCQ/100$$

Donde QEV representa las pérdidas por evaporación e insensibles en un día en mililitros, 0,35 es un valor constante, SC la superficie corporal total en centímetros cuadrados, obtenible a partir del peso y de la altura en un nomograma y SCQ es el porcentaje de superficie corporal quemada.

El otro componente del shock además del hipovolémico es el shock celular. Además de la pérdida de integridad capilar, la lesión térmica también provoca cambios a nivel celular.

Baxter objetivó que en las quemaduras de > 30% de superficie corporal total quemada se produce un descenso del potencial de membrana celular que afecta también a las células que no han sufrido la lesión térmica³⁰.

Se ha determinado que el potencial eléctrico celular transmembrana es de - 90 mV normalmente y este disminuye gradualmente a -60 mV en las quemaduras. Esta alteración produce un aumento del Na^+ intracelular y un aumento de la cantidad de agua intracelular.

Las células endoteliales son muy sensibles y lábiles y cuando se altera la bomba Na-K ATPasa, entran grandes cantidades de Na^+ y agua a la célula y produce edema intracelular que condiciona la aparición de alteraciones del endotelio que facilitan la salida de macromoléculas de las vénulas postcapilares³¹.

La reanimación solo restaura en parte el potencial de membrana y las concentraciones intracelulares de sodio hasta niveles normales. De hecho, el potencial de membrana puede no volver a la normalidad durante muchos días después de la quemadura a pesar de que la resucitación sea adecuada. Si la resucitación es inadecuada, el potencial de membrana de las células disminuye progresivamente provocando, en último término, la muerte celular.

1.3 RESPUESTA HEMODINAMICA A LA QUEMADURA.

La hipovolemia por fuga de líquido al espacio intersticial, y la existencia de trastornos en la respuesta cardiovascular tras la quemadura, son los dos componentes que en mayor grado participan en el compromiso de la función cardiocirculatoria después de quemaduras extensas, siendo el shock hipovolémico el componente fundamental en la fase de resucitación.

Al shock hipovolémico también se añade una disfunción ventricular, si bien son múltiples los estudios que han investigado la respuesta cardiovascular no existe un acuerdo en cuanto a la evaluación de la función ventricular.

En 1966, Baxter consideraba que existía un factor independiente, de tipo humoral, que inducía la depresión miocárdica en los pacientes con quemaduras, y que era independiente del porcentaje de superficie corporal quemada al que llamó "factor depresor del miocardio"³².

La disfunción miocárdica está bien documentada en modelos animales Adams et al³³ en 1989 describió una alteración en la relajación, disminución de la compliance diastólica, y una alteración de la contracción sistólica en un modelo experimental desarrollado con cerdos. La disfunción global miocárdica se postula que es causada por la destrucción de los miocitos por mediadores inflamatorios y por isquemia miocárdica secundaria al estado hipovolémico³⁴.

El retículo sarcoplásmico es fundamental en la fisiopatología de la depresión miocárdica ya que al sufrir disfunción en las dos fases del ciclo cardiaco se modifica tanto la liberación como la recaptura de calcio, lo que afecta directamente a la contractilidad.

La actividad del canal liberador de calcio se encuentra alterado tanto en la liberación de calcio como en la activación de troponina C; también se ha descrito deficiencia de los ARNm para los receptores de rianodina, la bomba

ATPasa de calcio y el receptor de fosfato. Todo esto potenciado por el bloqueo metabólico y la falta de fosfato.

En la práctica clínica sin embargo la disfunción miocárdica y sus consecuencias todavía son tema de controversia. Estudios hemodinámicos invasivos en pacientes con quemaduras extensas han analizado la respuesta cardiovascular demostrándose que tras quemaduras graves existen, en la mayor parte de los pacientes, cambios significativos en el índice cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas. Mientras el primero descende inmediatamente tras la quemadura, para aumentar progresivamente hasta valores supra-normales transcurridas 24 horas de la misma, las resistencias vasculares sistémicas siguen un proceso inverso.

Varios estudios pequeños apoyan la presencia de depresión miocárdica:

- Reynolds et al³⁵, revisaron retrospectivamente una pequeña cohorte de pacientes pediátricos con más del 60% de SCTQ usando SwanGanz y encontraron una depresión de la función ventricular izquierda.
- Miniffee et al³⁶ encontraron en los quemados críticos unos niveles elevados de epinefrina endógena a pesar de lo cual la función cardiaca permanecía hipocontráctil.

Además de la depresión miocárdica, se ha descrito una lesión miocárdica, Murphy et al evidenciaron una elevación de troponina en pacientes con más del 15% de SCTQ³⁷.

También se observan alteraciones en la hemodinámica pulmonar con incrementos de las resistencias pulmonares tras la quemadura, mas intensas cuando a esta se le asociaba inhalación de humo. La liberación de catecolaminas endógenas parece estar implicada en las modificaciones de las resistencias vasculares tanto pulmonares como sistémicas.

Contrastando con algunos de los resultados antes expuestos, estudios ecocardiograficos realizados en pacientes con quemaduras extensas, indican que en la mayor parte de estos enfermos, la precarga del ventrículo izquierdo permanece en rangos de normalidad durante la fase inmediata tras la agresión térmica, manteniéndose también la contractilidad miocárdica en rangos normales o incluso elevados en algunos pacientes³⁸.

Sin embargo objetivaron un empeoramiento transitorio inicial de la función diastólica de ventrículo izquierdo, aunque espontáneamente regresa a valores normales en los días siguientes a la quemadura.

No está bien establecido el origen de esta depresión de la función diastólica izquierda en estos pacientes, hipotetizándose sobre posible trastornos en el metabolismo miocárdico del calcio, así como mecanismos físicos como la dilatación ventricular derecha que compromete el llenado del ventrículo izquierdo³⁹.

Goodwin et al observaron un aumento en el acortamiento interno de la fibra utilizando la ecocardiografía en modo M después de la lesión térmica⁴⁰. En consonancia con esta variabilidad de estudios Papp et al publicaron un estudio con ecocardiograma transesofágico que evaluó la función sistólica y diastólica después de la lesión térmica y encontró que la función cardíaca no estaba deprimida⁴¹.

Independientemente de la disfunción miocárdica o de la respuesta vascular periférica que acontece tras la quemadura, la hipovolemia secundaria a la fuga de líquidos desde el espacio intravascular hacia el espacio intersticial, a nivel de la zona quemada por exudación, evaporación, como en regiones del organismo lejanas a la misma produce un severo compromiso de la hemodinámica que puede derivar en un fracaso de órganos acompañado de deshidratación intracelular.

La tensión arterial media y la diuresis han sido utilizadas tradicionalmente como el reflejo de la situación cardiocirculatoria. Sin embargo, la liberación de aminas tras una lesión térmica provoca una vasoconstricción a nivel sistémico que puede mantener una tensión arterial media dentro de los rangos de normalidad a pesar de la hipovolemia severa en la que se encuentra el paciente.

Tampoco es útil el valor de la presión venosa central o el valor de la presión de enclavamiento pulmonar. La disfunción ventricular asociada junto a la vasoconstricción periférica puede generar un patrón de bajo gasto cardíaco con una alta presión de enclavamiento pulmonar sin que ello corresponda a una situación de hiper- o normovolemia.

La monitorización hemodinámica del paciente con quemaduras graves puede permitir la identificación de situaciones de compromiso cardiocirculatorio secundario a la agresión térmica. Sin embargo la definición de valores óptimos y su interpretación son aun objeto de controversia.

1.4 *Objetivos y monitorización de la resucitación*

La resucitación es una de las actuaciones terapéuticas fundamentales en el paciente quemado. La fórmula de Parkland y otras fórmulas basadas en cristaloides han sido enfoques efectivos en la resucitación del paciente quemado desde los años 70.

La adecuada resucitación todavía se evalúa mediante una combinación de variables semi-invasivas. Los signos vitales (diuresis horaria, frecuencia cardiaca y tensión arterial media), continúan siendo la piedra angular en la monitorización de la resucitación en el paciente quemado. En estudios que comparan volumen infundido utilizando diuresis como objetivo de resucitación y lo que hubiera correspondido según la fórmula Parckland claramente se sobrepasaba el volumen predicho por la fórmula⁴². A pesar de su efectividad, la fórmula Parkland subestimó los requerimientos de volumen en la mayoría de los adultos con quemaduras y especialmente en quemaduras más profundas. Por todo ello, se empezó a cuestionar si los criterios circulatorios estándares nos proporcionaban una adecuada información.

Comparando parámetros cardiocirculatorios básicos (diuresis, tensión arterial y frecuencia cardiaca) con parámetros obtenidos de forma invasiva (catéter de arteria pulmonar), Dries et al objetivaron que el índice cardiaco y el transporte de oxígeno en la fase inmediata a la quemadura eran significativamente mayores en los supervivientes mientras que los signos vitales no diferían entre supervivientes y no supervivientes. Sugirieron que la monitorización invasiva podría ser necesaria para optimizar la resucitación⁴³.

Tradicionalmente se ha usado el catéter de arteria pulmonar como monitorización hemodinámica invasiva.

La presión de enclavamiento (PCP) y la presión venosa central (PVC) han sido utilizadas como indicadores de precarga y por tanto como guía de resucitación. En la década de los 90 un estudio cuyo objetivo era poner de manifiesto cual era la práctica habitual con respecto a la monitorización invasiva en pacientes con una SCTQ > 30% en unidades de quemados de varios países (UK, USA, Canadá, Australia y Nueva Zelanda), mostró que en un 55% de estas unidades se usaba la presión venosa central como monitorización en más de la mitad de sus pacientes. Sólo en un 8% de estas unidades se utilizaba catéter de arteria pulmonar y este número ha ido disminuyendo desde entonces⁴⁴.

El catéter de arteria pulmonar ha sido criticado por su falta de valor predictivo como herramienta para guiar la reposición hídrica en el paciente quemado. Las presiones de llenado cardiaco son pobres predictores de respuesta del fluido⁴⁵ y están asociadas a múltiples problemas prácticos como son la necesidad de canalizar otro acceso venoso, un aumento de complicaciones infecciosas y una serie de limitaciones metodológicas incluidas la medida de flujo de sangre arterial pulmonar en vez del gasto cardiaco desde el ventrículo derecho y las alteraciones derivadas de la ventilación mecánica. El uso de parámetros obtenidos del catéter de arteria pulmonar no disminuían la incidencia del fracaso multiorgánico en el paciente crítico y además en recientes estudios incluso estaba unido a un aumento de la mortalidad⁴⁶.

La determinación del gasto cardiaco con técnicas menos invasivas como son las que utilizan termodilución transpulmonar (TTP) han ido ganando más aceptación. Estas técnicas miden tanto la salida del ventrículo derecho como del izquierdo y no se afectan por el ciclo del ventilador.

La punta del termistor se sitúa en la aorta a través de un introductor en la arteria femoral que se utiliza también para la monitorización de la tensión arterial por lo que ninguna de las complicaciones derivadas del catéter de arteria pulmonar se asocian con esta técnica.

Surgieron múltiples estudios que utilizaban la termodilución transpulmonar en la fase de resucitación⁴⁷ y varios autores se centraron en determinar qué parámetros debían utilizarse para guiar la reposición de volumen.

Holm et al en el año 2000 observaron la evolución del índice cardíaco y la entrega de oxígeno durante las primeras pero no definieron ningún objetivo de resucitación⁴⁸. Durante el mismo año, Holm et al publicaron otro estudio observacional, incluyendo 24 pacientes en el que evaluaron el índice de volumen de sangre intratorácica (IVSIT) como un objetivo de resucitación⁴⁹. El aumento de IVSIT mejoró el transporte de oxígeno y mostró una buena relación con la entrega de oxígeno y el índice cardíaco. El IVSIT es la suma del volumen total del corazón derecho, izquierdo y sangre pulmonar. Este volumen tiene una buena correlación con el gasto cardíaco.

Por regla general y atendiendo a los estudios en los que se utilizaba el IVSIT como guía de resucitación los pacientes recibían más fluido en las primeras 24h postquemadura que aquellos que seguían la fórmula Parkland al igual que cuando se utilizaban variables semiinvasivas.

Las principales manifestaciones del excesivo volumen de resucitación son secundarias al acúmulo de líquido en diferentes localizaciones, principalmente:

- Pulmonar/ torácico prolongando el tiempo de ventilación mecánica, necesidad de traqueostomía, riesgo de infecciones y de desarrollar SDRA⁵⁰.
- Piel, convirtiendo quemaduras superficiales en profundas. La piel es el órgano que se afecta directamente por el trauma térmico. Alrededor de estas zonas el flujo de sangre está reducido y la piel está bajo un estado de hipoxia.

Estas zonas isquémicas se pueden convertir en tejido no viable. En modelos experimentales el análisis histológico de las zonas quemadas se correlaciona con su perfusión siendo las quemaduras más profundas las que tienen peor perfusión. La conversión de zonas menos profundas en más profundas se afecta por el rango de fluido utilizado en la resucitación⁵¹. La prevención de esta conversión es uno de los objetivos de la resucitación.

- Tóraco/abdominal desarrollando un síndrome de hipertensión intraabdominal. La hipertensión intraabdominal está definida por presiones que exceden 25 mmHg y ha sido asociado con empeoramiento de la función renal, isquemia intestinal, malaperfusión hepática y disfunción cardiopulmonar⁵².

Parece que después de que el péndulo de la resucitación se haya movido hacia la zona del exceso debemos de replantear los objetivos para evitar las consecuencias de la acumulación de dicho volumen⁵³.

Arlati⁵⁴, hizo un nuevo enfoque para la resucitación del paciente quemado e introdujo el concepto de "hipovolemia permisiva". Su objetivo principal era mantener una correcta perfusión orgánica con una mínima extravasación de líquido. En las primeras 12 horas el volumen era reducido para mínimos valores de IVSIT que permitían al menos un índice cardiaco (IC) de $2,2 \pm 0,2$ l/ min/m². Observó que los pacientes en los que se realizaba una fluidoterapia restrictiva basada en la consecución de unos objetivos mínimos, recibían menos volumen y tenían menos morbilidad.

Teniendo en cuenta que los estudios disponibles incluyeron muestras pequeñas, los resultados se obtuvieron en un periodo corto tiempo y el verdadero efecto de este enfoque en el paciente no se ha corroborado con datos sobre supervivencia.

Parece razonable decir que la TTP tiene un papel en la resucitación del paciente quemado pero son necesarios estudios multicéntricos con grandes tamaños muestrales y una metodología estricta para lograr un buen nivel de evidencia para el uso de la TTP en estos pacientes.

1.5 MONITORIZACIÓN TISULAR

La adecuada resucitación de pacientes en situación de shock se basa en la restauración del transporte de oxígeno a los tejidos y puede ser monitorizada de diferentes maneras⁵⁵.

La cantidad de oxígeno que llega a la célula depende de varios factores, tanto **centrales como periféricos**.

Los factores centrales se podrían resumir en aquellos englobados en el concepto de transporte de oxígeno (DO_2). Normalmente, el consumo de oxígeno es constante debido al aumento de la extracción que compensa la disminución de aporte; esto ocurre hasta un cierto umbral ($DO_2 = 15$ ml/min/Kg). Debajo de este umbral llamado umbral de entrega crítico, la capacidad de los tejidos para consumir oxígeno es dependiente del flujo de sangre bien oxigenada⁵⁶. En esta situación, la reducción de la perfusión orgánica produce hipoxia tisular, metabolismo anaerobio, activación de la cascada inflamatoria e isquemia celular con la subsiguiente disfunción de órganos vitales⁵⁷.

El transporte de oxígeno (DO_2) viene dado por el gasto cardíaco (GC) y el contenido arterial de oxígeno (CaO_2), dependiendo este último principalmente de la hemoglobina (Hb) y de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2). De estos tres factores, el más sujeto a cambios a corto plazo como mecanismo compensador será el GC. Así pues, la inmensa mayoría de intervenciones destinadas a incrementar el DO_2 , se harán mediante el incremento del GC.

En una serie de trabajos observacionales publicados a finales de los ochenta, el grupo de Shoemaker detectó una mayor supervivencia de los pacientes que presentaban valores de DO_2 más elevados, tanto en situaciones de alto estrés quirúrgico como en situaciones de insuficiencia cardiovascular relacionada con la sepsis ⁵⁸.

A raíz de estos hallazgos, diferentes grupos llevaron a cabo trabajos en los que se guió la resucitación según un valor de DO_2 preestablecido - normalmente, $600 \text{ mlO}_2/\text{min}/\text{m}^2$, con resultados variables. Del análisis detallado de estos estudios se puede extraer la conclusión de que la resucitación guiada por valores de DO_2 sí muestra beneficio en cuanto a pronóstico cuando se aplica en el grupo de pacientes adecuados como son pacientes quirúrgicos de alto riesgo y en el momento adecuado, es decir, sin beneficio en resucitación tardía y con muchos interrogantes sobre la utilidad de este parámetro en otras poblaciones de pacientes críticos. De hecho, ya desde el punto de vista fisiopatológico, podemos plantear una serie de dudas sobre su utilidad clínica.

En el paciente quemado todavía no está claro si estos pacientes presentan un consumo de oxígeno-dependiente durante la fase de shock. Holm et al⁵⁹ llegaron a la conclusión de que el aumento de DO_2 durante la resucitación aumenta el consumo (VO_2) durante el shock hipovolémico tras la lesión térmica. El éxito de la resucitación se asoció con un aumento de los niveles de DO_2 y VO_2 y con una disminución de los niveles séricos de lactato.

El VO_2 parecía depender de DO_2 durante el período de resucitación y la correlación fue significativamente más fuerte en los pacientes que sobrevivieron que en los que fallecieron.

Sin embargo, no pudieron identificar un umbral crítico de suministro de oxígeno.

Desgraciadamente, puesto que el DO_2 únicamente nos aporta información sobre este componente central de oxigenación, es una variable poco sensible en la clínica, ya que puede fracasar si pretende detectar anormalidades en la perfusión regional.

Así pues, aunque el concepto de DO_2 y VO_2 es importante, su aplicación de forma única para guiar un protocolo de resucitación es, probablemente, demasiado simplista⁶⁰.

En la práctica clínica también contamos con la saturación venosa (SvO_2) que valora la relación entre el transporte de oxígeno (DO_2) y el consumo de oxígeno (VO_2). La evidencia científica reciente recomienda el uso de la SvO_2 como un marcador de flujo global y valora de manera indirecta la perfusión tisular al integrar el estado cardiopulmonar y hemodinámico de los enfermos graves⁶¹.

Los índices globales de entrega y consumo de oxígeno no son capaces de proporcionar información adecuada y útil acerca de la oxigenación tisular. Por este motivo, y con el objetivo tanto de detectar como de tratar de forma precoz la hipoperfusión, en los últimos años, se ha hecho hincapié en el desarrollo de monitorización órgano específica⁶².

Los factores periféricos comprenderían la redistribución del GC a los diferentes órganos y la regulación local de la microcirculación, determinada principalmente por el control autonómico del tono vascular y las respuestas humorales locales de la microcirculación.

Cuando la utilización de oxígeno por parte de las células se ve comprometida, los procesos biológicos resultan afectados, dando lugar a un deterioro de la función del órgano.

En caso de persistencia del insulto o de la situación de disoxia, las alteraciones metabólicas que se dan en el interior de la célula pueden desembocar en la muerte celular, la instauración del daño orgánico, fracaso multiorgánico, e incluso la muerte del individuo. La detección precoz de la disoxia tisular puede ofrecernos la oportunidad de mejorar el resultado final⁶³.

En la práctica clínica, diferenciamos varios tipos de monitorización:

- Dispositivos que miden la hipercapnia tisular:

El CO₂ es un producto natural del metabolismo celular aerobio. En condiciones anaeróbicas, la producción de CO₂ se ve aumentada y su eliminación alterada por la disminución de flujo⁶⁴.

Dentro de los dispositivos que miden el CO₂ están aquellos que miden pCO₂ tisular, los que miden la hipercapnia venosa y otro grupo de dispositivos que mide la pCO₂ en diferentes mucosas como la tonometría gástrica y la capnografía sublingual.

Las características anatómicas de la mucosa intestinal la hacen particularmente vulnerable a la hipoxia, inicialmente fue la tonometría gástrica la que despertó especial interés⁶⁵.

Posteriormente, se desarrolló la tecnología que permitía la medición de la pCO₂ en la mucosa sublingual de forma no invasiva, mediante la colocación de electrodos⁶⁶. La pCO₂ en mucosa sublingual demostró, al igual que previamente había hecho la tonometría gástrica, su valor pronóstico en diferentes poblaciones de pacientes críticos^{67,68}.

El gradiente arterio-venoso también está siendo utilizado⁶⁹.

- Dispositivos que miden la oxigenación tisular:

El valor de la StO_2 en la detección de hipoxia tisular se ha evaluado en diferentes grupos de enfermedades sobre todo en pacientes sépticos⁷⁰ y el dispositivo más novedoso es la espectroscopia de luz en el espectro cercano al infrarrojo (*Near-infrared spectroscopy* o NIRS) que permite calcular de forma semicuantitativa, no invasiva y continua, el grado de saturación de oxihemoglobina en el área sensada (StO_2)^{71, 72}.

- Medición indirecta del metabolismo celular: Lactato.

El síndrome de hiperlactemia fue popularizado hace 5 décadas. Numerosos estudios han establecido el uso del lactato como un marcador de la oxigenación de los tejidos en los pacientes con shock.

Diferenciando entre hiperlactemia:

- Tipo A cuando la disponibilidad de oxígeno está disminuida.
- Tipo B cuando el lactato se produce en situaciones aeróbicas.

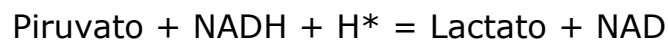
El lactato es un producto normal de la glucólisis anaerobia. En personas en reposo su concentración venosa es aproximadamente de 1 mmol/l. Tras ejercicio extenuante puede subir transitoriamente hasta 20mmol/l, pero la capacidad de excreción del lactato es grande y las anomalías son rápidamente corregidas⁷³.

El principal órgano productor de lactato es el músculo pero también están implicados en menor medida eritrocitos, piel, riñones y cerebro a través de la glicolisis.

El catabolismo de la glucosa a piruvato se produce en el citoplasma de todas las células de forma anaeróbica. Todos los tejidos con mitocondrias metabolizan a continuación el piruvato mediante una fosforilación oxidativa.

Bajo condiciones aeróbicas el piruvato entra en la mitocondria para ser oxidado produciendo más ATP, a través de reacciones que requieren NADH para ser de nuevo oxidado a NAD^+ . Esto no es posible en condiciones anaeróbicas, en las cuales el piruvato es reducido a lactato⁷⁴.

El lactato es producido desde el piruvato en el citosol como parte de la glicolisis, según la siguiente reacción:



Su concentración está mantenida en equilibrio con el piruvato por la acción del lactato deshidrogenasa. Esta proporción se encuentra en un ratio constante de 10:1. Como vemos en el esquema cuando se forma el lactato se regenera NAD fundamental aceptador de electrones en la glicolisis facilitando la misma.

Figura 1. Conversión piruvato/lactato

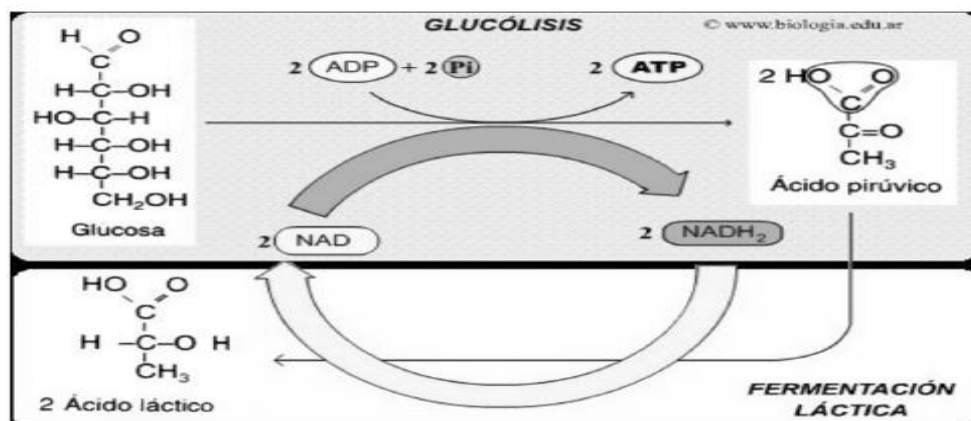
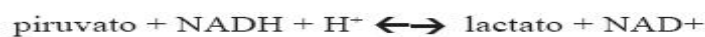


Figura 1. Esquema de la Glucólisis (obtenido de www.biología.edu.ar (Consultado en noviembre de 2009).

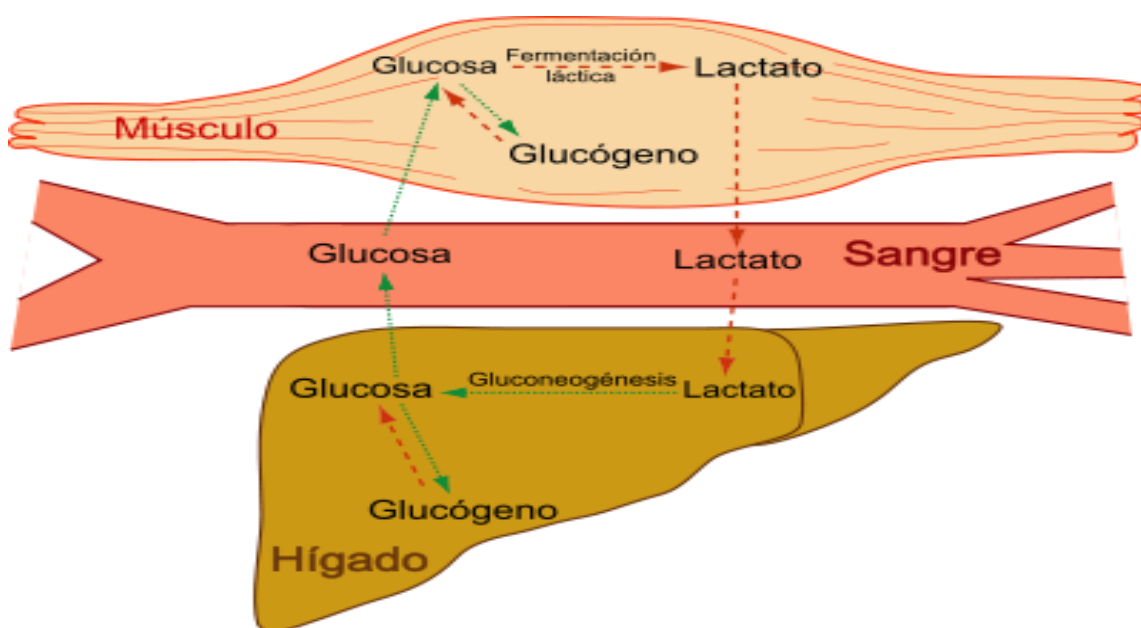
La producción de lactato como vemos es necesaria para que la generación de energía a través de la glicolisis se lleve a cabo.

El metabolismo del lactato depende de dos vías: neoglucogénesis y vía oxidativa.

En reposo el lactato es eliminado por neoglucogénesis (Ciclo de Cori) y por vía oxidativa en la misma proporción sin embargo en todos los estudios que se han llevado a cabo en el músculo esquelético en humanos el 70%-80% es eliminado vía oxidación durante el ejercicio/estrés.

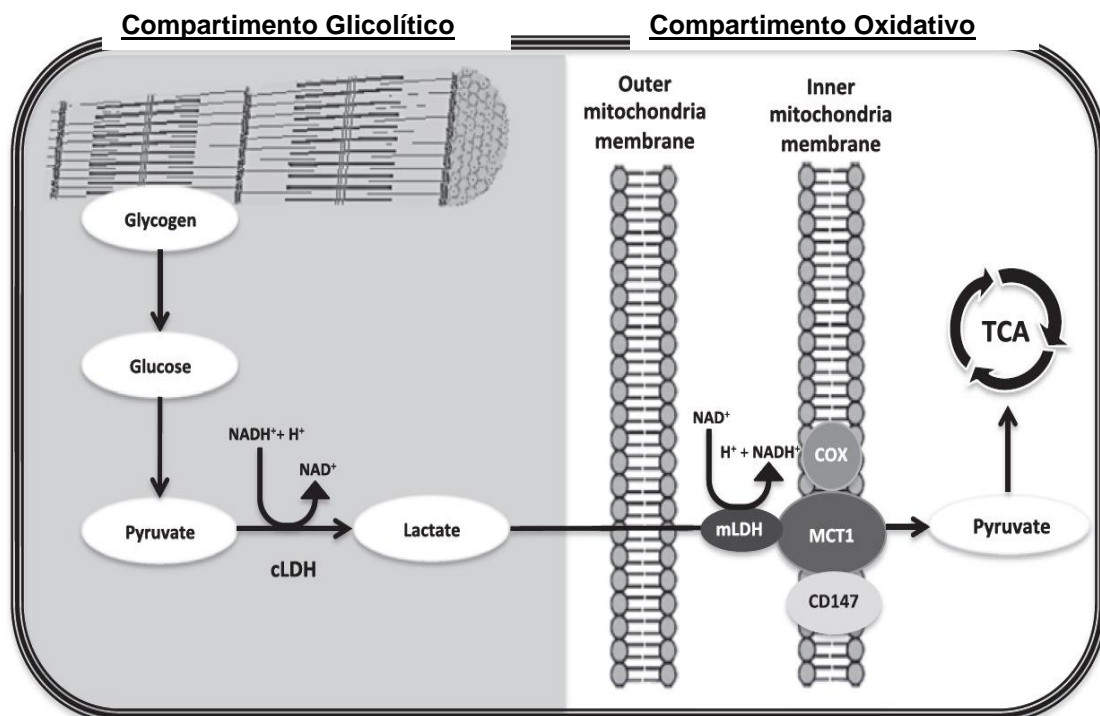
El objetivo del ciclo de cori es la reutilización del lactato, este llega al hígado, donde se convierte vía neoglucogénesis, en glucosa, la cual es transportada nuevamente al músculo, donde se almacena como glucógeno.

Figura 2. Ciclo de Cori



En situaciones de estrés existe una glicolisis acelerada y el miocito se encuentra compartimentalizado.

El compartimento glicolítico es el responsable de la liberación de lactato y el compartimento oxidativo es responsable del consumo de lactato.



Esta hipótesis llamada "intracellular lactate shuttle" implica que la producción de lactato vía glicolisis en el citosol es balanceada por la vía oxidativa en la misma célula en la mitocondria⁷⁵. Contrario a las creencias de que el lactato estaba solo confinado al citosol⁷⁶.

El lactato también puede ser transportado a otras células, tejidos u órganos para servir como sustrato oxidativo, lo que llamamos "célula a célula, lactate shuttle"⁷⁷.

Esta hipótesis ha sido apoyada en múltiples estudios experimentales. La formación de lactato y su distribución por el organismo es un mecanismo importante de coordinación para que el metabolismo intermediario a diferentes tejidos y células pueda ser logrado.

Como podemos deducir de este repaso del complejo metabolismo del lactato, no da cabida a la división simplista del origen del síndrome de la hiperlactemia según su producción en:

- Forma anaerobia: íntimamente relacionado con la hipoxia tisular (Tipo A).
- Forma aerobia: un mecanismo diferente de hipoxia tisular que consiste en una sobrerregulación de adrenalina⁷⁸ estimulando la actividad de la trifosfatasa en el músculo esquelético e inhibiendo el metabolismo del piruvato o aumentando su producción. (Tipo B).

La elevación del lactato en pacientes que sufren una agresión, ya sea infecciosa, térmica o traumática puede ser secundaria incluso a la presencia de ambas formas sin estar excluidas una y otra.

En los años 80 nace un nuevo concepto mas dinámico fruto de utilizar lactatos seriados: "el aclaramiento de lactato"^{79,80}. Pero sin embargo no fue popularizado hasta el año 2004 por Nguyen and colleagues quien lo definió como el porcentaje de lactato que disminuye tras 6h⁸¹.

Lactato basal - lactato a las 6h/ Lactato basal X 100

En pacientes con el diagnóstico de sepsis grave o shock séptico, asumían un porcentaje $> 10\%$ para los pacientes que aclaraban y este grupo de pacientes se asociaba con menor fracaso orgánico. Sugerían una disminución de la mortalidad a los 60 días.

En la literatura los trabajos que utilizan el aclaramiento de lactato se han llevado a cabo en diferentes tipos de shock sin embargo son escasos los referidos al paciente quemado.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

2 JUSTIFICACION DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

La resucitación del paciente quemado critico sigue siendo un tema de controversia en el que se contraponen grupos que defienden el uso de parámetros no invasivos, frente a otros, cada vez más numerosos, que defienden que es necesaria la monitorización de parámetros hemodinámicos para un adecuado tratamiento de estos pacientes. Además de las dudas en cuanto al tipo de monitorización necesaria tampoco están claros los objetivos que deben perseguir.

Por otro lado, el objetivo de la resucitación es la adecuada perfusión tisular y el lactato es un parámetro que refleja la situación de esta perfusión, tanto en valores absolutos como en su evolución medida como aclaramiento.

Por ello, nos propusimos estudiar si un peor aclaramiento de lactato en las primeras 24h es un buen predictor de mortalidad y si su uso conjunto con los parámetros hemodinámicos derivados de la termodilución transpulmonar son una herramienta útil en la fase de resucitación. Así mismo, estudiamos:

- si un lactato al ingreso mayor de 2 mmol/l se relaciona con mayores complicaciones y mortalidad y si el día de normalización del lactato tiene una relación lineal con la mortalidad.
- Si el aclaramiento de lactato en las primeras 24h se relaciona con la mortalidad.
- Si el grupo de pacientes lactato elevado (lactato \geq 2 mmol/l) al ingreso tenían características diferentes de los que tenían los niveles de lactato normal

- Si la fluidoterapia repercute en los parámetros hemodinámicos y si valores infranormales de precarga pueden ser suficientes para mantener una adecuada situación hemodinámica.
- Y finalmente, la utilidad de la Troponina I y el NTproBNP como factores pronósticos.

Objetivo general

Valor predictivo del aclaramiento del lactato y evaluación de los parámetros hemodinámicas en la fase de resucitación del paciente quemado crítico

Objetivos específicos

- 1 Valorar la utilidad del aclaramiento del lactato como herramienta en la resucitación del paciente quemado crítico
- 2 Evaluar la influencia de la fluidoterapia durante la fase de resucitación en las diferentes variables.
- 3 Buscar un punto de corte de los niveles séricos de lactato al ingreso como factor pronóstico de mortalidad.
- 4 Valorar si los pacientes con lactato inicial elevado presentan más criterios de gravedad y más complicaciones a lo largo de su evolución.
- 5 Relacionar el periodo de normalización del lactato con la mortalidad
- 6 Analizar la evolución de parámetros hemodinámicas obtenidos por termodilución: índice cardiaco (IC), índice de volumen de sangre intratorácica (IVSIT), índice de agua extravascular pulmonar (IAEP), volumen de variación sistólico (VVS).
- 7 Analizar la evolución de la Troponina I y del NTproBNP.

PACIENTES Y MÉTODOS

3 PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

Pacientes ingresados en el área crítica de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario La Paz. Esta Unidad es CSUR (Centros, Servicios y Unidades de Referencia) del Sistema Nacional de Salud. El área crítica está bajo la responsabilidad compartida de los Servicios de Cirugía plástica, estética y reparadora y del Servicio de Medicina Intensiva y consta de 10 camas con dotación completa para la atención a pacientes críticos, además de infraestructura para los aspectos específicos de los pacientes quemados (sala de hidroterapia, quirófano...).

También cuenta con personal de enfermería especializado y con la colaboración de otras especialidades, entre las que destaca rehabilitación, sin minusvalorar a otras como anestesia, psiquiatría, etc.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo, unicéntrico, observacional de una cohorte de enfermos quemados críticos admitidos desde el 1 de Octubre del año 2008 hasta el 31 de octubre del 2011 en el marco de la utilización protocolizada de una resucitación con hipovolemia permisiva monitorizada con termodilución traspulmonar y niveles de lactato. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario La Paz (PI 576) y los pacientes estudiados (o sus familiares) aceptaron su inclusión mediante la firma de consentimiento informado.

3.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Dentro del periodo del estudio ingresaron 362 pacientes en la Unidad de Quemados Críticos del Hospital Universitario La Paz. Analizamos un subgrupo que llamaremos “críticos” en los que la monitorización básica de resucitación guiada por frecuencia cardiaca, tensión arterial y diuresis horaria puede ser insuficiente y requieren una monitorización avanzada y que en nuestro Servicio se realiza mediante termodilución transpulmonar.

Entendemos por “quemado crítico” a los pacientes que reúnen los siguientes criterios de gravedad:

- Quemadura que afecta a $\geq 20\%$ de la superficie corporal
- o Quemadura $< 20\%$ y
 - Sospecha de síndrome de inhalación
 - Mecanismo eléctrico o químico
 - Edad avanzada (mayor de 75 años)
 - Afectación profunda de cara y/o cuello

Se excluyeron aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Embarazada
- Edad < 18 años
- Intervalo desde la quemadura a la monitorización mayor 8h
- Situaciones en que la termodilución transpulmonar no pueda aportar datos fiables.
- Contraindicación de insertar una vía venosa central

Con estos criterios de inclusión y de exclusión se reclutaron 132 pacientes que denominamos “quemados críticos”.

Los criterios de intubación orotraqueal y ventilación mecánica fueron los habituales (insuficiencia respiratoria, bajo nivel de conciencia, necesidad de sedación profunda y analgesia) además de las específicas relacionadas con la existencia de quemaduras profundas en cara o cuello y con el compromiso de la vía aérea secundario a la inhalación de humo. La analgesia se realizó con analgésicos menores y opiodes y la sedación cuando fue necesaria se realizó con benzociacepinas y propofol, añadiendo ketamina para los procedimientos.

A todos ellos se les canalizó una vena central (preferentemente subclavia o yugular, aunque en algunos casos también se utilizó la vía femoral si la quemadura impedía la canalización de los otros accesos). También se canalizó una arteria, que en todos los casos fue la arteria femoral y su cateterización se realizó con un dispositivo específico para poder realizar la TTP.

Una vez monitorizados los pacientes, se les aplicaron las medidas habituales de resucitación en el paciente quemado. En nuestro Servicio se seguían las recomendaciones de evitar el excesivo aporte de fluidos a la que podía llevar la resucitación guiada por objetivos de normalización de parámetros hemodinámicos.

Por eso se concretaron estas medidas en un protocolo (ANEXO I) que seguía la línea de la denominada "resucitación con hipovolemia permisiva": este protocolo concretaba y uniformaba las medidas de nuestra actividad clínica habitual, aunque dejando siempre una cierta discrecionalidad al clínico para los ajustes a realizar en función de los datos obtenidos por la monitorización.

3.4 VARIABLES RECOGIDAS

- Datos demográficos: edad, sexo, estatura, peso
- Datos del traumatismo: Superficie corporal total quemada, mecanismo del traumatismo.
- Relacionadas con la inhalación: criterios de sospecha, lesiones supra e infraglólicas
- Escalas de gravedad:
 - al ingreso: *Abbreviate Burn Severity Index* (ABSI) (Anexo II) , *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) que es un score de gravedad usado de forma habitual en los pacientes criticos) (Anexo III)
 - y evolutivo: *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) inicial y a lo largo de los días 1, 2 y 3. (Anexo IV)
- Datos evolutivos: necesidad de ventilación mecánica (y días), desarrollo de SDRA (y días), necesidad de traqueostomía, presencia de shock (y días), requerimientos de drogas vasoactivas (dosis máxima y días), desarrollo de disfunción renal, necesidad de técnicas de reemplazo renal, estancia media y mortalidad.

- Parámetros monitorización básica: temperatura, frecuencia cardíaca, tensión arterial media y diuresis (al ingreso y cada 8 h hasta las 72 h). También se registró la necesidad de volumen (cristaloides, coloides y otros) en cada periodo de 8 h hasta el tercer día y se realizó un balance teniendo las pérdidas aproximadas por exudados.
- Parámetros analíticos:
 - Generales: al ingreso, a los 5-7 días y a los 10-12 días: glucosa, colesterol, HDL, triglicéridos, albumina, bilirrubina, creatinina, proteína C reactiva, carboxihemoglobina (al ingreso), etc....
 - Específicos: al ingreso y cada 8h hasta las 72h
 - Lactato: Los niveles de lactato eran analizados utilizando el Radiometer ABL 90 flex analyzer equipado con la versión de software: 2.4.1680.25. Se calculó el aclaramiento de lactato en diferentes periodos: 1ª 24 h y entre 0-8h, 8h-16h, 16h-24h. Según la fórmula (Expresado en porcentaje)

$$\text{Lactato1} - \text{Lactato 2} / \text{Lactato 1} \times 100$$
 - Troponina I, NTproBNP
 - SvcO₂
 - Presión arterial de oxígeno (paO₂) a partir del cual se calculó el ratio paO₂/FIO₂ que es el cociente entre la presión arterial de oxígeno (PaO₂) en la gasometría arterial y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) aportada por el respirador cuando estaba en ventilación mecánica o el calculado.

- Parámetros hemodinámicas al ingreso y cada 8h hasta las 72h:
 - Índice Cardíaco (IC)
 - Índice de Volumen Sanguíneo Intratorácico (IVSIT)
 - Variación de Volumen Sistólico (VVS)
 - Índice de Agua Extravascular Pulmonar (IAEP)

- Presión intra-abdominal (cada 8 h hasta la hora 72).

3.5 TÉCNICAS UTILIZADAS

Monitorización: se realiza mediante el Monitor S/5 de GE Datex –Ohmeda, con el software L-ICU04 previsto para la monitorización del estado hemodinámico, respiratorio, ventilatorio, gastrointestinal/perfusión regional, Índice biespectral (BIS) y neurofisiológico.

Medición de presión intraabdominal: A todos los pacientes se le realizó medición de la presión intra-abdominal mediante un sistema hidráulico a través de la sonda vesical, para ello se intercalaba un dispositivo (Unometer Abdopressure Kit® ConvaTec. Birkerød, Denmark) que consta de una escala y una válvula. Asegurando que la sonda y la vejiga tengan un contenido mínimo de líquido, cerrando la salida distal del dispositivo y abriendo la válvula se puede calcular la presión intra-abdominal por la altura de la columna de orina.

Laringoscopia directa y fibrobroncoscopia: En nuestro estudio se realizaron estas técnicas en aquellos pacientes intubados que tenían criterios clínicos de sospecha de síndrome de inhalación y se recogieron datos de lesiones supraglóticas, de presencia o ausencia de carbonilla en vía aérea distal y de la presencia y tipo de lesiones subglóticas. Esta técnica se realizó en una ocasión durante el periodo de resucitación

Mediciones de termodilución transpulmonar

El sistema de monitorización hemodinámica PICCO® es una combinación de dos técnicas:

1. termodilución transpulmonar
2. análisis del contorno de la onda de pulso arterial.

Para ello necesitamos colocar:

- Catéter venoso central, cuando se coloca en yugular o subclavia realizaremos una radiografía de tórax de control para confirmar su correcta colocación.
- Catéter punta-termistor fiberoptica 4F (PV 2024 L; Pulsion Medical Systems) colocado a través de la arteria femoral hasta la aorta descendente. Este catéter también servirá para extracción de analíticas y monitorización de tensión arterial por lo que no se precisará la canalización de otra arteria.

Tanto el catéter venoso como el arterial son conectados a un sistema de monitorización fiberoptica integrado (COLD Z-021; Pulsion Medical Systems)

1- Termodilución transpulmonar:

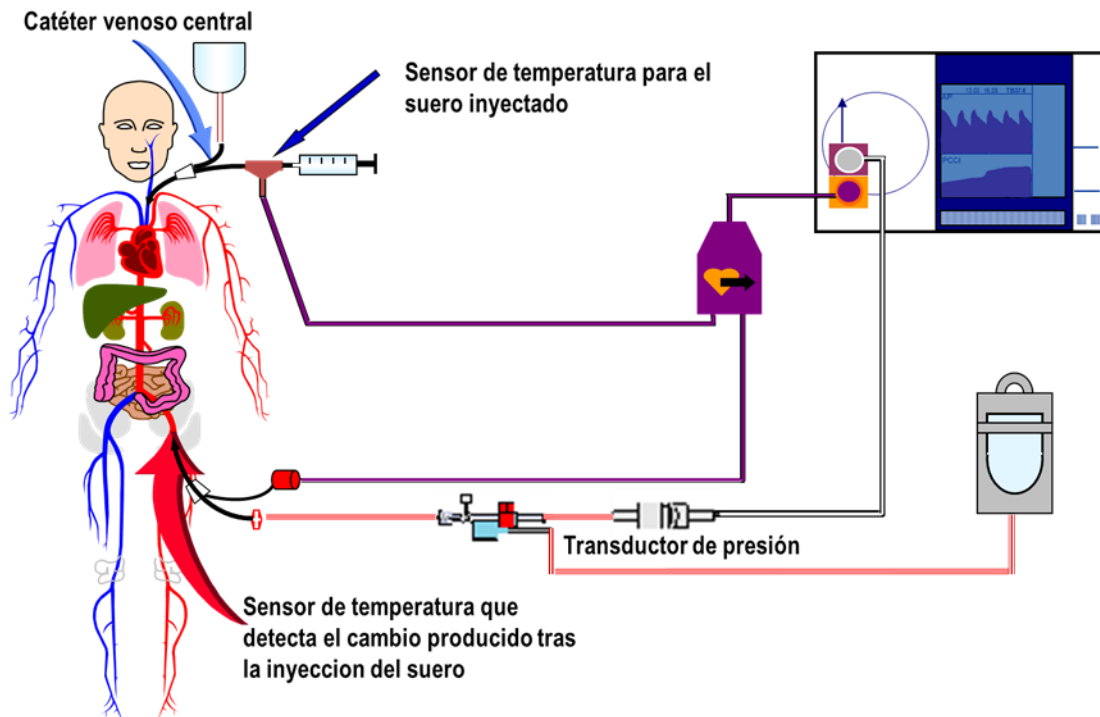
Para determinar el volumen del gasto cardiaco se precisa una inyección a través de la vena central de un bolo de 15-20 cc de suero fisiológico a una temperatura menor de 20°C.

Después de inyectar este indicador y pasar al sistema cardiopulmonar, el termistor mide en la punta del catéter arterial PiCCO las variaciones de temperatura en dirección opuesta a la corriente.

La curva de temperatura descendente depende del flujo y del volumen a través del que ha pasado el indicador.

El GC se calcula a partir de la diferencia de temperatura entre la sangre y el suero inyectado, multiplicándola por el volumen de suero inyectado y una constante específica y dividiéndola por el área bajo la curva de termodilución.

Figura 3. Esquema del sistema de TTP



El gasto cardíaco es calculado por el análisis de la curva de termodilución utilizando el algoritmo Stewart – Hamilton modificado.

$$CO_{TDA} = \frac{(T_b - T_i) \cdot V_i \cdot K}{\int \Delta T_b \cdot dt}$$

T_b = temperatura sanguínea
 T_i = temperatura del indicador
 V_i = Volumen de indicador
 $\Delta T_b \cdot Dt$ = Area bajo la curva de termodilución
 K = Constante de corrección, a partir de ponderaciones específicas y del calor específico de la sangre y del indicador

Los volúmenes se obtuvieron a partir del tiempo de transito medio (TTM) y del tiempo de declive exponencial (TDE). El volumen marcado por un indicador inyectado en bolo puede calcularse multiplicando el GC por el TTM entre el lugar de inyección y el de detección. Utilizando un indicador como el verde de indocianina que se une a la albúmina y que queda retenido en su mayor parte en el espacio intravascular podríamos calcular el volumen sanguíneo intratorácico, que es el volumen sanguíneo total entre el lugar de inyección (vena central) y el lugar de medición (arteria femoral). De igual forma, utilizando suero frío (indicador térmico) que se difunde tanto en el espacio intra como extravascular, podemos calcular el volumen de distribución total (intravascular + intersticial) entre esas zonas, a esto lo llamamos volumen térmico intratorácico (VTIT). De esta forma si restamos al VTIT el IVSIT podremos calcular el volumen de líquido intersticial existente en el espacio torácico, es decir el IAEP.

Pero podemos evitar la doble dilución y utilizar el método simple utilizando solo suero frío. Esto puede hacerse mediante la interpretación del declive exponencial de la curva de cambio de temperatura. Si consideramos que el espacio intratorácico está formado por cinco cámaras (aurícula derecha, ventrículo derecho, conjunto de volumen de fluidos pulmonares totales, aurícula izquierda y ventrículo izquierdo) la cámara mayor en este caso (el volumen pulmonar total) determina la pendiente del declive exponencial. Así, multiplicando el GC por el tiempo de declive exponencial del indicador térmico obtenemos el volumen de la cámara mayor que es el volumen pulmonar total y que representa la suma de la sangre pulmonar (VPT) y el IAEP.

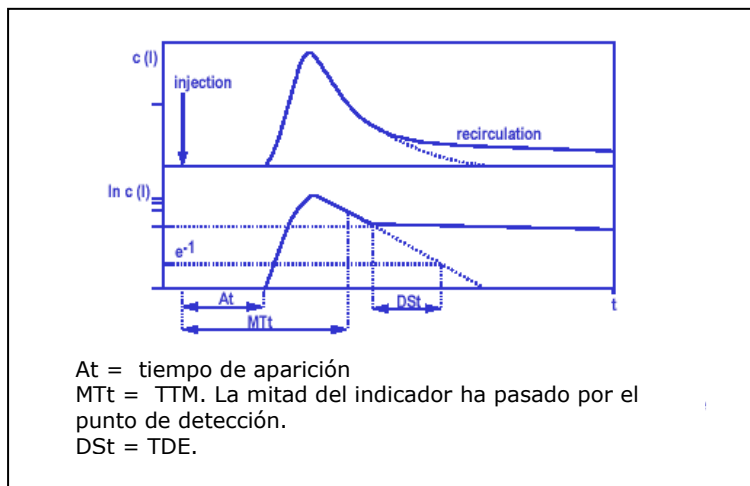
A partir de aquí puede calcularse el volumen de las 4 cámaras cardiacas (volumen global telediastólico) ya que hemos calculado el VTIT y después el VPT.

Si realizamos la resta obtendremos el VGTD. Basándose en la relación lineal entre VDFG y IVSIT encontrada en estudios experimentales (Sakka) se puede calcular el IVSIT:

$$\text{IVSIT} = (1,25 \times \text{VDFG}) - 28,4 \text{ ml/kg}$$

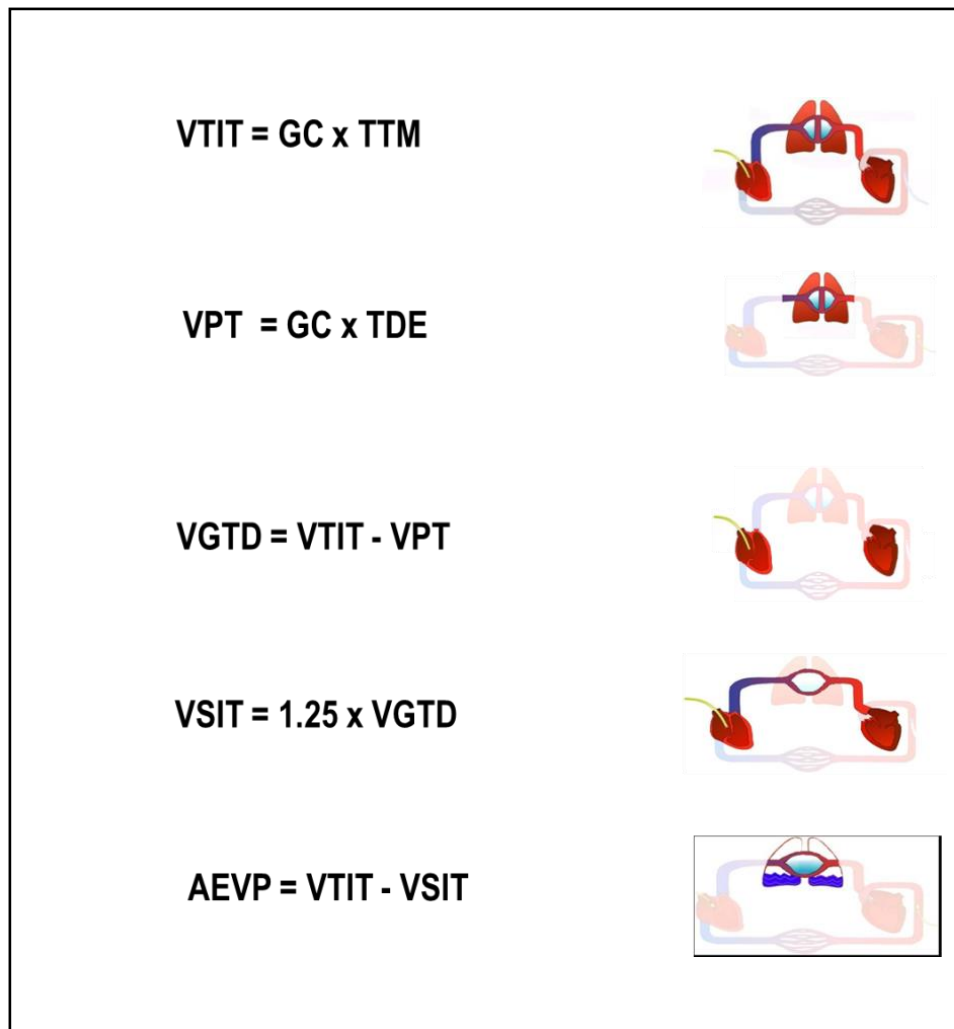
Finalmente una vez calculado el IVSIT puede calcularse el IAEP restando al VTIT el IVSIT.

Figura 4. Calculo de volúmenes mediante TTP



Los valores de IVSIT se indexan al igual que el gasto cardiaco con la superficie corporal basal y el IAEP con el peso.

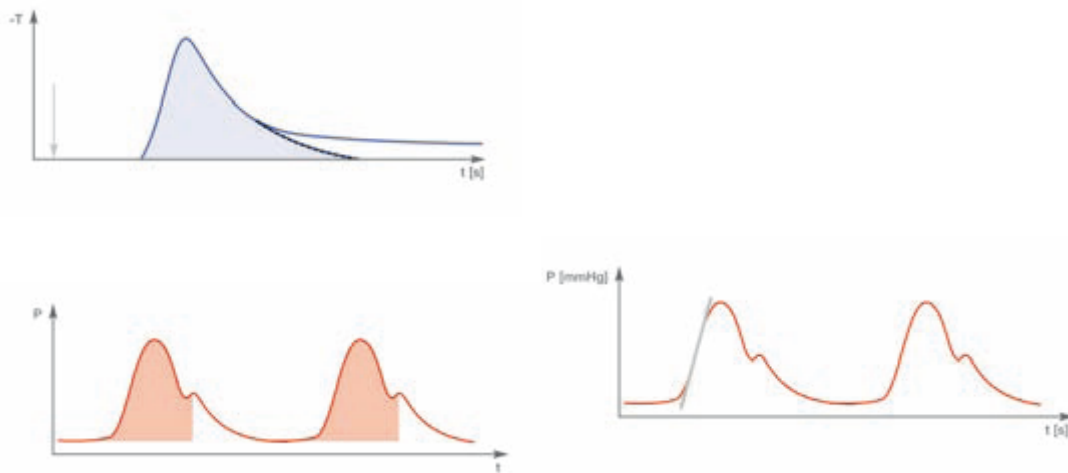
Figura 5. Esquema resumen de los diferentes volúmenes y sus fórmulas.



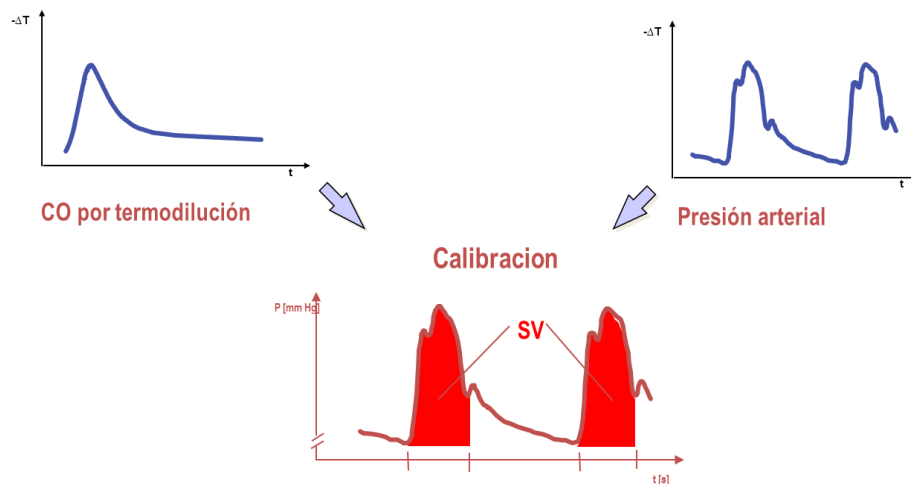
2- Análisis del contorno del pulso arterial:

Al mismo tiempo que la termodilución se analiza el contorno de pulso arterial a fin de determinar la compliance aórtica. De esta forma se calibra el algoritmo utilizado por la tecnología PiCCO, el volumen de cada latido continuo y así obtenemos entre otros parámetros, el gasto cardíaco continuo y la variación del volumen sistólico.

Figura 6. Esquema de calibración mediante contorno de onda de pulso



El algoritmo es capaz de calcular cada Volumen Sistólico (SV) después de una calibración por dilución transpulmonar.



A partir del gasto cardiaco continuo podemos obtener otro parámetro que es Variación de Volumen Sistólico.

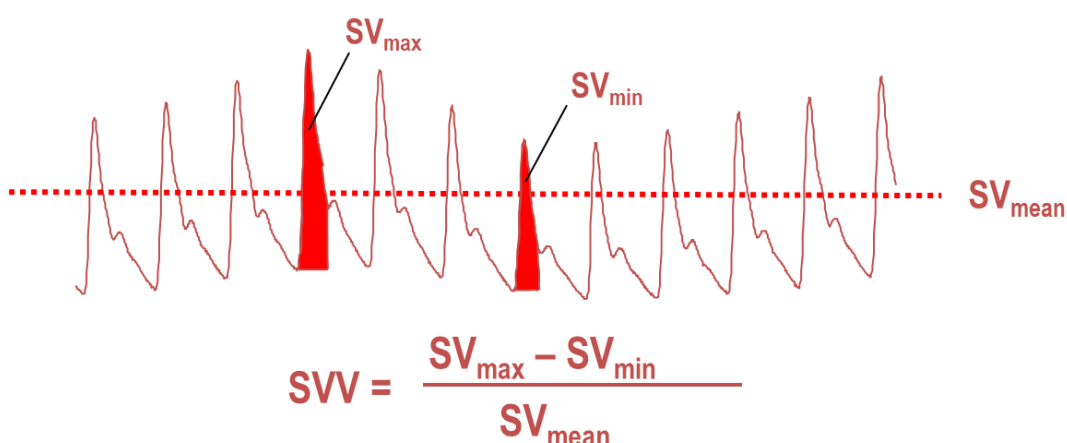
Los cambios en la presión pleural asociados a la respiración alteran la precarga ventricular y producen cambios cíclicos en el volumen sistólico.

Durante la ventilación mecánica la presión positiva puede incrementar transitoriamente el volumen sistólico izquierdo porque la compresión de las venas pulmonares facilita el llenado del corazón izquierdo. La reducción del volumen sistólico derecho por el menor gradiente de presión desde el sistema venoso puede llevar a descenso del volumen sistólico izquierdo, aunque con un retraso de dos o tres latidos.

En situaciones de hipovolemia estas variaciones cíclicas son mayores, aunque para ser significativas deberían ser medidas solo en pacientes en ventilación mecánica con un volumen tidal no reducido y en ausencia de arritmias importantes.

Por tanto, la VVS es una medición dinámica y podría ser mejor que las mediciones estáticas de precarga (IVSIT, VGTD) ya puede predecir si el aporte de volumen mejoraría el gasto cardiaco. Sin embargo su utilidad puede verse muy limitada por la necesidad de unas determinadas condiciones que se pueden resumir en ventilación mecánica con un volumen tidal suficiente en ausencia de arritmias.

Figura 7. Cálculo de la Variación de Volumen Sistólico



3.6 Método estadístico:

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 20. Se consideran diferencias estadísticamente significativas aquellas que presentan una probabilidad de error menor del 5% ($p < 0,05$).

Estudio descriptivo:

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje.

Estudio univariante:

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizó principalmente mediante ANOVA o el test de la *t de Student* para grupos independientes. Cuando por estratificación o selección de submuestras se trabajó con tamaños muestrales menores de 30 individuos, o cuando no se podía verificar normalidad en la distribución de las variables (prueba de Kolmogórov-Smirnov), la significación estadística en este tipo de análisis se obtuvo mediante pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*. En comparaciones pareadas antes-después se utilizó *t de Student* para datos pareados o el test no paramétrico de Wilcoxon (test de los signos). La evolución de los parámetros a lo largo del tiempo y la estimación de los efectos de una variable sobre otra se analizaron mediante modelos mixtos.

Se estudiaron correlaciones entre variables con los métodos de Pearson y Spearman.

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates. Cuando una de las variables cualitativas expresaba un gradiente, se utilizó la χ^2 de tendencia lineal.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 DATOS EPIDEMIOLOGICOS

De los 362 pacientes quemados ingresados, en un periodo comprendido entre Octubre 2008- Octubre 2011, 132 (36,5%) cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron los de exclusión. De ellos, 98 fueron hombres (74,2%) y 34 mujeres (25,8%).

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos

Variables (n=132)	Media± DE (mediana)
EDAD	48±18 (45)
SCTQ %	35,0±22,1 (28)
ABSI score	8,23±2,66 (8)

El mecanismo de producción predominante fue llama en el 89,7% (115 pacientes), siguiendo a muy larga distancia con frecuencias inferiores al 10%: la escaldadura, el flash, la quemadura eléctrica, el contacto y finalmente el mecanismo químico.

La localización fue: miembros superiores 87,1% (114 p), torso 69,7% (92 p), cabeza y cuello 68,9% (91 p), miembros inferiores 67,4% (89 p), espalda 33,3% (44 p) y nalgas 17,4% (23 p). Presentaron inhalación un 39,4 % y se confirmaron lesiones subglóticas con fibrobroncoscopia en 9,1 %.

Asociaron trauma un 11,4%, el 45,3% tenían alguna enfermedad preexistente (hipertensión arterial el 18,5 %, diabetes mellitus el 7,5%, EPOC el 6,9%, el grupo de enfermedades psiquiátricas 8,5% y neurológicas el 6,3%) y los hábitos como el tabaquismo y el alcoholismo se detectaron en el 9,6% y 6,6% respectivamente.

4.2 DESCRIPCIÓN EVOLUTIVA

Las variables clínicas apenas mostraron cambios significativos, apreciándose únicamente corrección de la hipotermia inicial y del déficit de bases y ligero deterioro de la oxigenación.

Tabla 3. Evolución clínica de los pacientes

Variable (n=132)	Basal	24 h	48 h	72 h
Frecuencia cardiaca (lpm)	83±21	95±19	95±19	95±18
Temperatura (°C)	35,5±1.8	36,9±1.0	36,6±0.9	36,6±1.3
Tensión Arterial Media (mmHg)	85±18	83±13	79±12	78±8,0
PaO ₂ /FiO ₂	338±197	294±114	269±103	292±136
Exceso de bases	-3,5±4,4	0,9±3,1	0,9±2,3	2,2±2,7
Presión intraabdominal (cm de H ₂ O)	9,7±4,1	12,1±8,2	11,1±5,3	10,0±3,0

A continuación estudiamos la evolución de los scores de gravedad, donde se apreció un incremento en la gravedad medida a medida que pasaban los 3 primeros días. Así mismo incorporamos los porcentajes de las distintas complicaciones, la estancia media y la mortalidad.

Tabla 4. Evolución y complicaciones de los pacientes

Variables (n=132)	Media ± DE (mediana)
SOFA score Day 0 Day 1 Day 2 Day 3	3,69±3,01 (3.0) 4,38±3,09 (5.0) 4,99±3,05 (6.0) 5,14±3,12 (5.0)
Días de ventilación mecánica (n=99, 75%)	21,5±19,9 (15)
Días de shock (n= 90, 68.2%)	14.8±15.2 (8.5)
Días de FRA (n=41, 31,1%)	9,66±12,35 (3,0)
Días de ARDS (n=32, 24,2%)	7,23±7,61 (4,0)
Días de Traqueostomía (n=40, 30,3%)	29,0±21,1 (25)
Días con CVVHF (n=15, 11,4%)	4,46±3,66 (3,0)
Estancia media	27,1±21,8 (22)
Mortalidad	23%

4.3 VOLUMEN INFUNDIDO Y DIURESIS

El volumen medio requerido por nuestros pacientes fue superior al esperado por Parkland y así mismo la diuresis horaria también fue superior al objetivo.

Tabla 5. Volumen aportado y diuresis

	Volumen aportado ml/kg/%SCQ	Diuresis ml/kg/h
0-8 h	4,0±4,7	0,9
8-16 h	5,2±4,7	1,2
16-24 h	5,0±6,9	1,1
Total 0-24 h	5,35±8,06	1,28
Total 24-48 h	3,0±5,2	1,5
Total 48-72 h	2,8±6,2	1,2

Se estudió la relación entre los requerimientos de volumen en las primeras 24 horas y la mortalidad, el SOFA o los días de estancia en UCI, pero no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas.

Del mismo modo tampoco hubo un claro efecto del ABSI en las necesidades de volumen. Por el contrario, si existe correlación entre la superficie corporal total quemada y el aporte de volumen. Esta relación es directamente proporcional con el volumen total y con el volumen indexado por kilogramo y en cambio inversamente proporcional con el volumen / Kg / SCTQ.

La diuresis media horaria fue mayor de 1 ml/kg, salvo en las primeras 8 horas.

Pero aunque la diuresis media fue elevada, hubo 52 pacientes que en algún momento presentaron una diuresis menor de 0.5 ml/h, de los cuales 42 presentaron esta escasa diuresis en las primeras 24h. En estos pacientes se buscó su correlación con parámetros hemodinámicos de hipovolemia y se comprobó que no tenía correlación con: IC (p 0,4), IVSIT (p 0,2) o lactato (p 0,2).

4.4 RESULTADOS DE LAS VARIABLES HEMODINÁMICAS

Describimos a continuación la evolución a lo largo de las primeras 72 horas de ingreso y con intervalos de 8 horas, del IC y de las variables de precarga.

Como ya se mencionó el IVSIT es una medición estática que refleja la precarga y se realizó en todos los pacientes.

En cambio, la VVS es un parámetro dinámico, que es buen predictor de respuesta a fluidos, pero que tiene más limitaciones y no es posible obtener datos fidedignos en pacientes que no están en ventilación mecánica y /o presenten arritmias cardíacas. Por tanto, esta medición solo se pudo realizar con fiabilidad en el 71% de los pacientes.

También estudiamos el IAEP como parámetro de edema intersticial a nivel pulmonar.

Índice cardiaco (IC)

Figura 8. Grafica de evolución de las medias de IC.

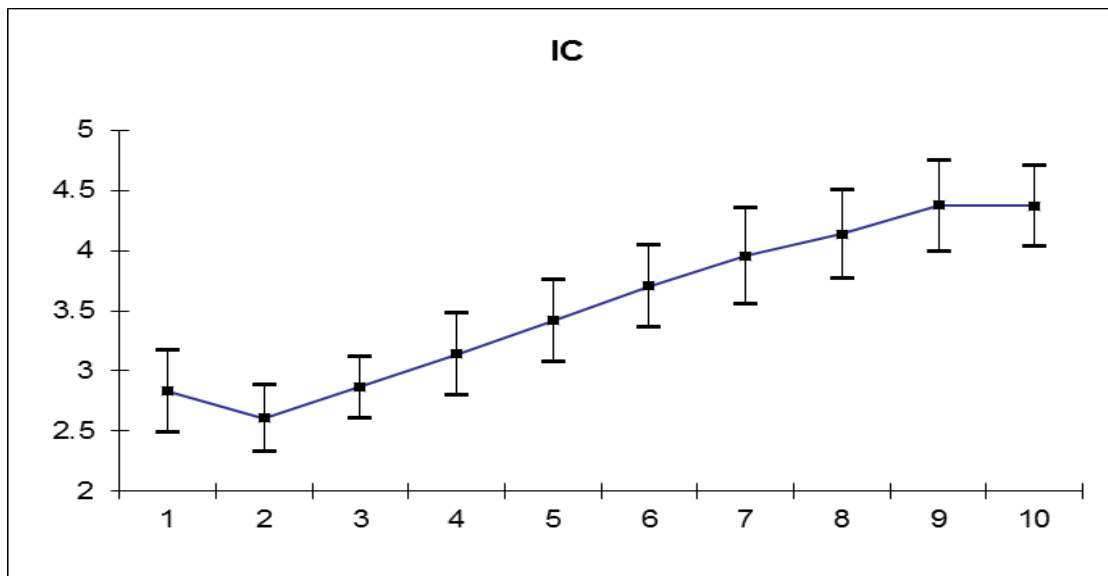


Tabla 6. Datos de evolución de las medias de IC.

IC	m	SE	Lim inf	Lim Sup
0	2,68	0,1	2,47	2,88
08h	2,62	0,1	2,42	2,82
16h	2,84	0,1	2,63	3,05
24h	3,22	0,1	3,01	3,42
32h	3,47	0,1	3,26	3,69
40h	3,8	0,1	3,58	4,01
48h	3,97	0,11	3,76	4,19
56h	4,09	0,11	3,87	4,3
64h	4,34	0,11	4,12	4,56
72h	4,43	0,11	4,2	4,66

La media del índice cardiaco sufrió cambios estadísticamente significativos a lo largo de su evolución ($p < 0,001$), partiendo de un valor medio considerado como normal y elevándose de forma progresiva a lo largo del periodo de resucitación.

En todo caso, aunque el IC medio es siempre superior a 2,2 l/min/m² (valor arbitrariamente considerado como normal) hay 57 pacientes (43%) que en algún momento presentaron cifras inferiores y en 13 pacientes esto ocurrió en fase más precoz.

Índice de volumen sanguíneo intratorácico (IVSIT)

Figura 9. Grafica de evolución de las medias de IVSIT.

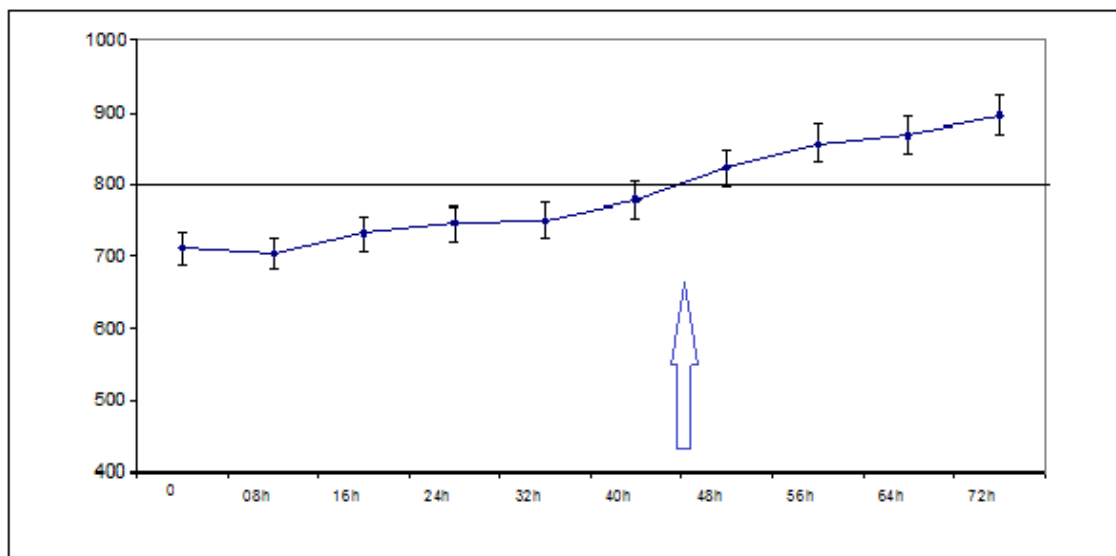


Tabla 7. Datos de evolución de las medias de IVSIT.

IVSIT	m	SE	Lim inf	Lim sup
0	709,96	23,9389	662,98	756,94
08h	703,38	23,7007	651,59	744,62
16h	731,12	24,1844	683,66	778,59
24h	744,83	24,4376	696,87	792,79
32h	750,08	24,8329	701,34	798,81
40h	778,89	25,391	729,05	828,72
48h	823,65	25,391	773,82	873,48
56h	858,71	25,1073	809,44	907,99
64h	869,55	25,9885	818,54	920,55
72h	896,64	27,3221	843,02	950,27

EL IVSIT muestra cambios significativos a lo largo del periodo de resucitación ($p < 0,001$). Parte de valores claramente inferiores a los considerados como normales (800-1000) y se eleva progresivamente hasta la hora 40, a partir de la cual el aumento es más notorio, lo que ocasiona diferencias significativas entre estas últimas determinaciones y las dos primeras.

En 40 pacientes (39,6 %) los valores de IVSIT inicialmente presentaron cifras críticas (inferiores a 600), sin embargo este subgrupo de pacientes no se correlacionó con un aumento de la mortalidad.

Variación de volumen sistólico (VVS)

Figura 10. Grafica de evolución de las medias de la VVS.

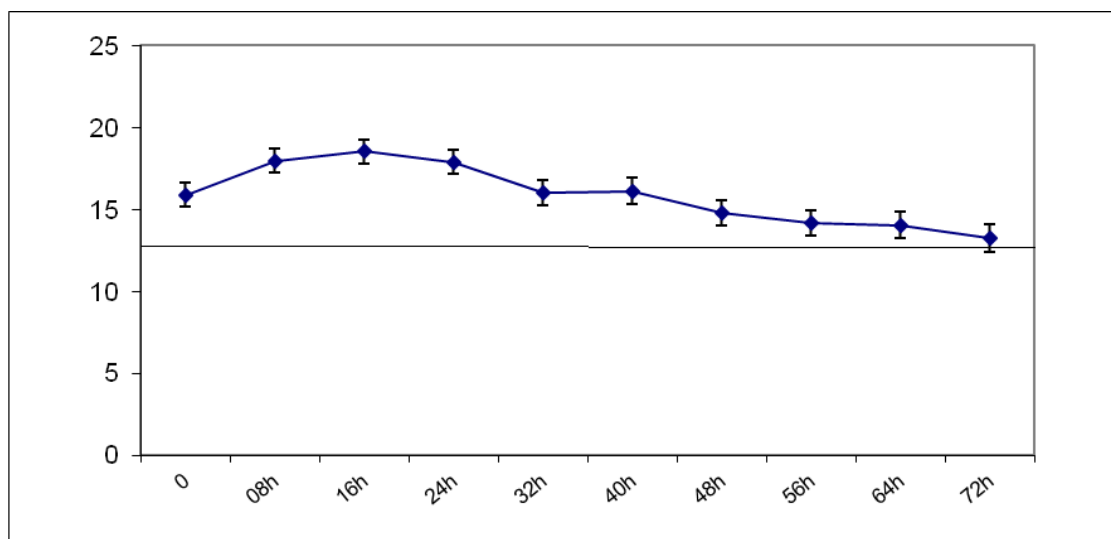


Tabla 8. Datos de evolución de las medias de la VVS.

VVL	m	SE	Lim inf	Lim sup
0	15,8941	0,7435	14,4347	17,3535
08h	17,9551	0,7266	16,5288	19,3813
16h	18,5349	0,7391	17,084	19,9858
24h	17,8837	0,7391	16,4328	19,3346
32h	15,9877	0,7616	14,4926	17,4827
40h	16,1316	0,7862	14,5882	17,675
48h	14,8	0,7915	13,2463	16,3537
56h	14,1975	0,7616	12,7025	15,6925
64h	14,0286	0,8193	12,4204	15,6368
72h	13,2308	0,8502	11,5619	14,8997

Los valores de VVS sufrieron cambios significativos a lo largo de su evolución ($p < 0,001$), siendo sobre todo a costa de los valores más elevados entre las 8 y 24 horas.

Índice de agua extravascular pulmonar (IAEP)

Figura 11. Grafica de evolución de las medias del IAEP

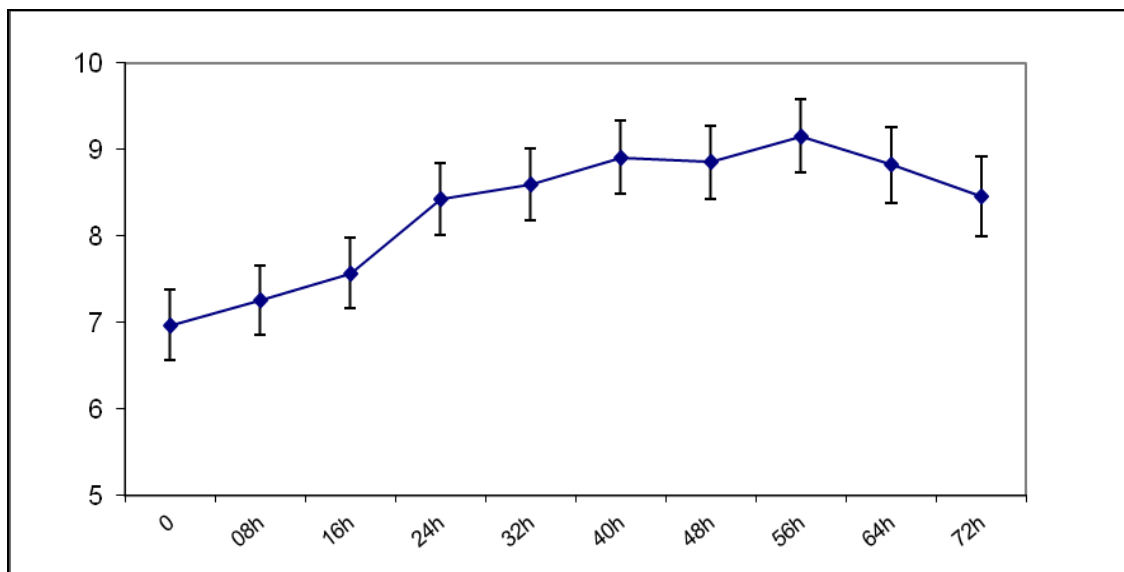


Tabla 9. Datos de evolución de las medias del IAEP.

IAPEV	m	SE	Lim inf	Lim Sup
0	6,9697	0,4033	6,1782	7,7612
08h	7,2549	0,3973	6,4751	8,0347
16h	7,567	0,4074	6,7674	8,3666
24h	8,4255	0,4139	7,6132	9,2378
32h	8,5978	0,4184	7,7768	9,4189
40h	8,9111	0,423	8,081	9,7413
48h	8,8539	0,4254	8,0191	9,6887
56h	9,1556	0,423	8,3254	9,9857
64h	8,8214	0,4378	7,9621	9,6807
72h	8,4533	0,4634	7,544	9,3627

El IAEP cambió significativamente a lo largo de periodo de resucitación ($p < 0,001$), elevándose progresivamente durante las 16 primeras horas, momento en el cual se produjo un aumento más pronunciado. Esto se manifestó en diferencias significativas entre la determinación basal y la de las primeras 8 h con respecto las determinaciones posteriores a las 24 h.

En todo caso los valores medios no superaron las cifras consideradas como normales (10 cc/Kg).

Pero en 43 pacientes (32% de los pacientes) los valores de IAEP superaron la cifra de 10 (considera arbitrariamente como normal) generalmente al final de la reanimación.

4.5 RESULTADO DE VARIABLES ANALÍTICAS

Troponina I

Figura 12. Grafica de evolución de las medias de la troponina I

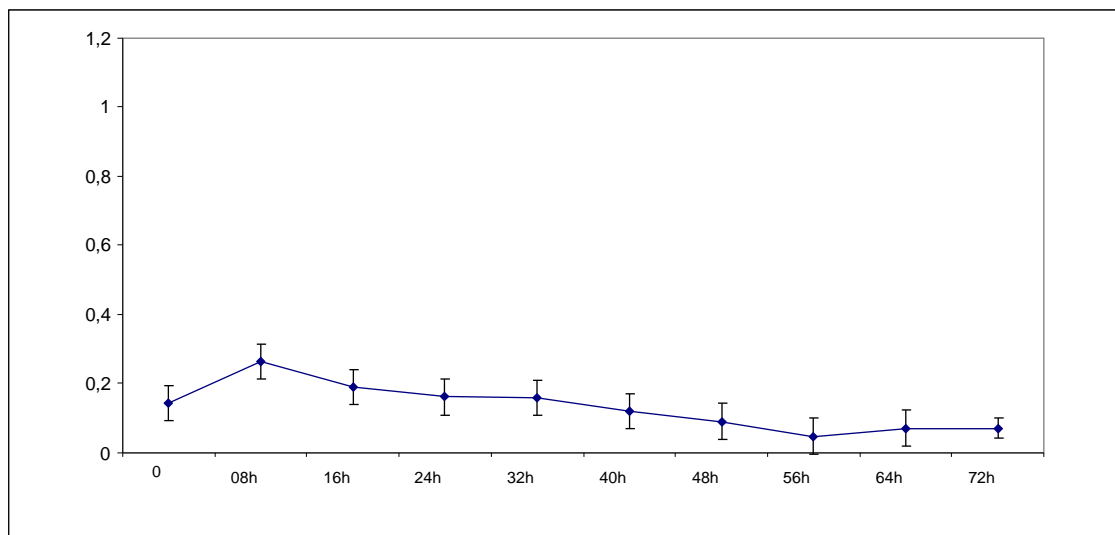


Tabla 10. Datos de evolución de las medias de la troponina

Trop T	m	SE	Lim inf	Lim sup
0	0,144	0,04892	0,04802	0,24
08h	0,2647	0,05041	0,1658	0,3637
16h	0,1903	0,05148	0,08923	0,2913
24h	0,1616	0,05121	0,06109	0,2621
32h	0,1576	0,05067	0,05815	0,2571
40h	0,1204	0,05176	0,01879	0,222
48h	0,09105	0,05354	-0,01403	0,1961
56h	0,04814	0,05354	-0,05694	0,1532
64h	0,07147	0,05385	-0,03422	0,1772
72h	0,07108	0,02811	-0,04297	0,1851

Las determinaciones de troponina mostraron un descenso estadísticamente no significativo a lo largo de su evolución (p 0,11) con un incremento en la medición de la determinación de las 8 h con tendencia a la significación estadística respecto a la determinación basal (p 0,08).

NTproBNP

Figura 13. Grafica de evolución de las medias del NTproBNP

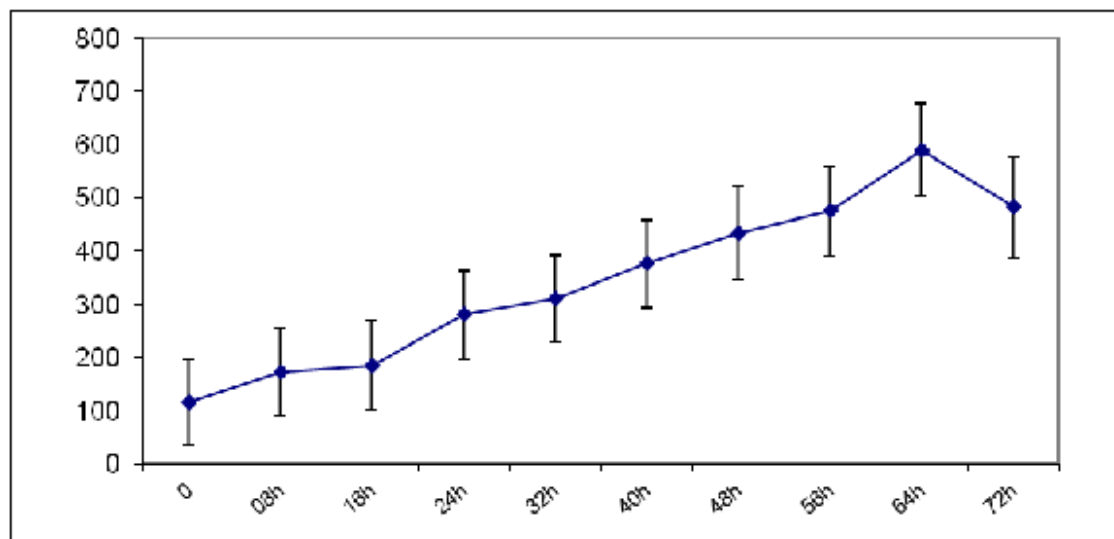


Tabla 11. Datos de evolución de las medias del NTproBNP

NTproBNP	m	SE	Lim inf	Lim sup
0	116,64	81,8439	-43,9953	277,27
08h	173,56	81,0044	14,578	332,54
16h	183,88	83,6042	19,7949	347,97
24h	280,97	82,2735	119,49	442,44
32h	310,27	82,2735	148,8	471,75
40h	376,74	83,1535	213,54	539,94
48h	434,36	87,4948	262,64	606,08
56h	475,82	85,4831	308,04	643,59
64h	590,8	88,0203	418,04	763,55
72h	482,68	95,1684	295,89	669,46

El NTproBNP se elevó de forma progresiva y estadísticamente significativa a lo largo de todo el periodo de resucitación ($p < 0,001$).

4.6 RESULTADOS RELACIONADOS CON EL LACTATO.

NIVELES DE LACTATO

Figura 14. Grafica de evolución de las medias de los niveles de lactato

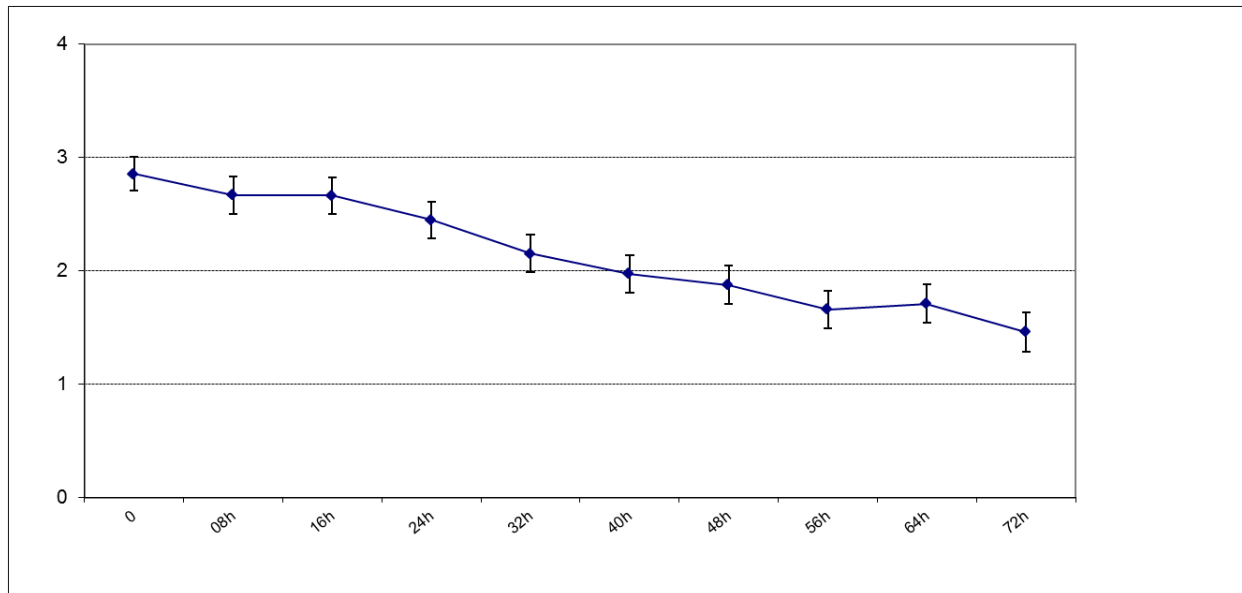


Tabla12. Datos de evolución de las medias de los niveles de lactato

¡Error! Vínculo no válido.

El exceso de bases es otro parámetro de hipoperfusión tisular. Los niveles de lactato y el exceso de bases al ingreso eran de 2,85 y -3,59 respectivamente, existiendo una buena correlación entre ellos y los parámetros hemodinámicos que nos sirven como signos de hipovolemia, IVSIT e IC.

El lactato elevado al ingreso se correlaciona con la mortalidad.

Figura 15. Curva ROC lactato-mortalidad

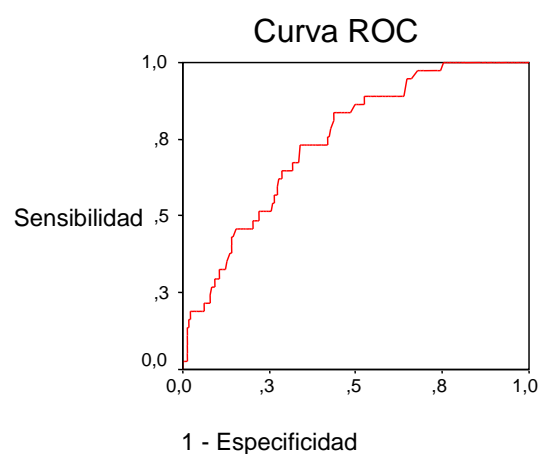


Tabla 13. Relación lactato-mortalidad

Área	Error estándar	Significación	Intervalo de confianza 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
0,746	0,040	<0,001	0,667	0,824

El punto de corte para considerar un valor de lactato como normal tradicionalmente se ha establecido en 2 mmol/l, sin embargo en nuestro estudio dividimos al total de pacientes entre graves y leves según el área de superficie corporal total quemada mayor o menor de 20% y analizamos en ambos subgrupos dos puntos de corte, 1,8 y 2 de lactato los resultados son los siguientes:

Tabla 14. Relación lactato-mortalidad según SCT

SCTQ <20%

LACTATO	MORTALIDAD		p
	NO	SI	
< 1.8	75 (97.4%)	2 (2.6%)	0.004
> 1.8	28 (80%)	7 (20%)	

LACTATO	MORTALIDAD		p
	NO	SI	
< 2	80 (96.4%)	3 (2.6%)	0.009
> 2	23 (79.3%)	6 (20.7%)	

SCTQ >20%

LACTATO	MORTALIDAD		p
	NO	SI	
< 1.8	33 (80.5%)	8 (19.5%)	0.117
> 1.8	41 (67.2%)	20 (32.8%)	

LACTATO	MORTALIDAD		p
	NO	SI	
< 2	38 (80.9%)	9 (19.1%)	0.119
> 2	36 (65.5%)	19 (34.5%)	

Entre el subgrupo de pacientes con SCTQ > 20 % no hay diferencias en cuanto a los dos puntos de corte sin embargo en los pacientes más leves con un punto de corte más bajo la mortalidad se multiplica por 7 mientras que si utilizamos un punto de corte más alto se multiplica por 6.

ACLARAMIENTO DE LACTATO

Como vemos en la curva de ROC no existe relación entre el aclaramiento de lactato de 24h y la mortalidad.

Figura 16. Curva ROC aclaramiento de lactato y mortalidad.

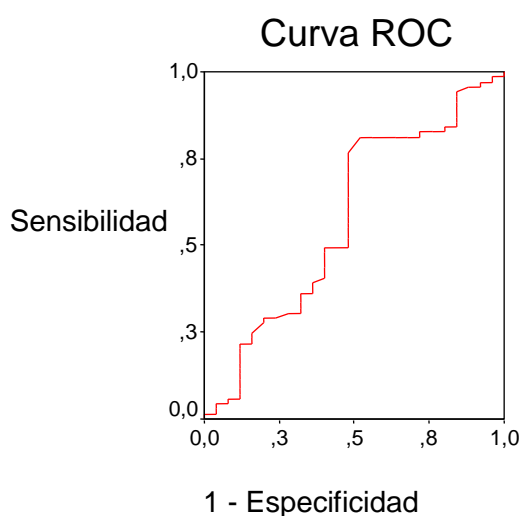


Tabla 15. Relación entre aclaramiento de lactato y mortalidad

Área	Error estándar	Significación	Intervalo de confianza 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
0,577	0,071	0,253	0,438	0,717

No existe buena correlación entre el porcentaje de aclaramiento de lactato en las primeras 24 horas y la mortalidad, aunque si lo dividimos en periodos de 8 horas, el aclaramiento entre las 8h-16h si muestra correlación significativa (p 0,017) con la mortalidad.

Sin embargo, sí existe relación entre los días de normalización de lactato y la mortalidad en aquellos pacientes cuyo lactato al ingreso fué > 2 mmol, siendo la media de normalización de 3 días.

Los pacientes que no han normalizado el lactato en el día 3 tienen 5 veces más riesgo de fallecer que aquellos que lo han normalizado y presentan un SOFA medio 7,60 versus un SOFA medio de 4,47 en aquellos que lo han normalizado antes del tercer día.

Tabla 16. Relación entre de los niveles de lactato en pacientes que sobreviven y que no sobreviven.

	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% Intervalo de confianza	
Pacientes que sobreviven	2,02	1,627	0,219	1,58	2,46
Pacientes que fallecen	4,05	3,908	0,897	2,17	5,94

En los pacientes que no fallecen la media de normalización del lactato son dos días y entre los que fallecen la media de normalización son cuatro días.

Si utilizamos el día de normalización 3 como factor pronóstico y comparamos el aporte de volumen en las primeras 24h no observamos diferencias significativas ni considerando el total ni en relación con el peso ni con peso/ superficie corporal total quemada durante las primeras 24h.

Tabla 17. Relación de pacientes con lactato ≥ 2 y lactato < 2 con diferentes variables.

	Lactato	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza 95%		p
				Límite superior	Límite Inferior	
ABSI	<2	7,50	1,783	6,93	8,07	0.004
	≥ 2	9,10	2,773	8,32	9,88	
SOFA	<2	3,11	2,458	2,30	3,91	0.033
	≥ 2	4,51	3,120	3,63	5,39	
Días de estancia	<2	23,58	19,813	17,07	30,09	0.017
	≥ 2	35,00	24,225	27,97	42,03	
EDAD	<2	46,25	17,265	40,73	51,77	NS
	≥ 2	50,02	18,674	44,77	55,27	
Días ventilación mecánica	<2	17,82	21,916	9,32	26,32	0.020
	≥ 2	26,49	20,100	20,14	32,83	
Días de shock	<2	18,95	19,612	10,26	27,65	NS
	≥ 2	15,03	13,529	10,52	19,54	
Días de HFVVC	<2	4,5	3,886	0,42	8,58	NS
	≥ 2	4,8	4,438	-0,71	10,31	

Tabla 18. Relación de pacientes con lactato ≥ 2 y lactato < 2 con principales complicaciones.

	LACTATO		<i>p</i>
	< 2	≥ 2	
Mortalidad	10 (25 %)	18 (35.3%)	NS
VM	27 (67,5%)	47 (92,2%)	0.006
Shock	24 (60%)	45 (88,2%)	0.003
HFVVC	8 (20%)	5 (9,8%)	NS

(en rojo se marcan las variables con diferencias significativas)

El lactato ≥ 2 mmol se relaciona con el ABSI, SOFA y días de estancia así como con la necesidad de VM y la presencia de shock. Sin embargo no se correlacionó con los días de shock y sí con los días en ventilación mecánica. No tiene relación con la necesidad de hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC) ni con la duración de la misma.

4.7 INTERACCIÓN ENTRE DIFERENTES PARÁMETROSTERMODILUCIÓN Y ANALÍTICOS

Por otra parte podemos cuantificar los efectos medios que los cambios de algunas variables producen sobre otras

Tabla 19. Solución de efectos fijos entre variables.

	Estimador	inferior	superior	p
IC-VSIT	0,0017	0,0014	0,0020	<0,0001
EVLW-VSIT	0,0035	0,0025	0,0046	<0,0001
TROPONINA-IC	-0,0556	-0,0860	-0,0252	0,0003
LACTATO-IC	-0,4585	-0,5602	-0,3568	<0,0001
NTproBNP-VSIT	0,5617	0,3243	0,7992	<0,001

De esta forma, al aportar volumen por cada incremento de 100 cc de ITBVI se consigue un incremento del IC de 0,17 l/min/m², sin que se eleve excesivamente el EVLWI: 0,4 ml/kg.

De igual forma, por cada litro de aumento del IC disminuyeron 0,055 ng/ml los niveles de troponinas y disminuyó en 0,45 mmol/l lactato sanguíneo arterial.

Y finalmente el ascenso de 100 cc de ITBV tiene un efecto de ascenso medio de 56 U en el NTproBNP.

Por tanto: cada aumento de 100 ml/m² de ITBVI sube de 0,17 l/min/m² el CI, 0,4 mL/kg el EVLWI, disminuye 0,07 mmol/l el lactato, y 0,01 ng/ml las troponinas y aumenta 56 u el NTproBNP .

La comparación entre las determinaciones que coincidieron con diuresis horaria menor 0,5 cc/kg y las iguales o mayores no mostraron diferencias significativas en frecuencia cardiaca, PAM, IC, IVSIT y lactato. Solamente existieron diferencias significativas en los niveles de NTproBNP.

Por tanto, no existe relación entre indicadores de resucitación tradicionales (PAM, diuresis) y los obtenidos por dilución transpulmonar (GC, IVSIT) y lactato.

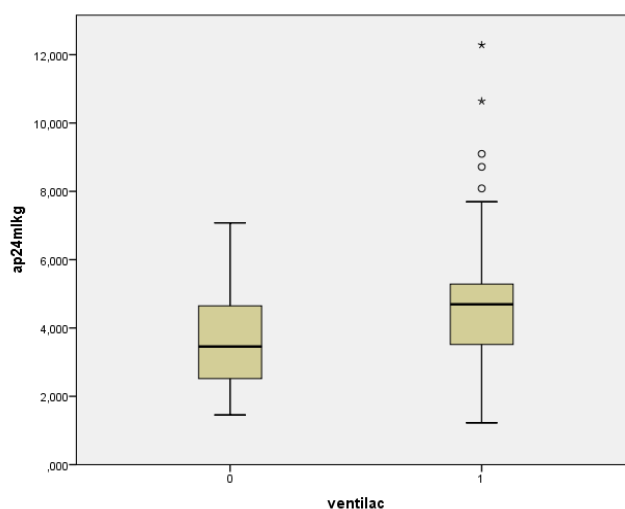
4.8 RELACIÓN VOLUMEN INFUNDIDO

Existe correlación entre superficie corporal total quemada y el aporte de volumen. Esta relación es directamente proporcional con el volumen total y con el volumen por kilogramo y en cambio inversamente proporcional con el volumen / kg / SCTQ.

El estudio del subgrupo de pacientes que además presentan síndrome de inhalación no mostró diferencias significativas con respecto al volumen infundido.

Por el contrario, en los pacientes que se encuentran en ventilación mecánica el aporte de volumen fué significativamente mayor.

Figura 17. Aporte de volumen en pacientes con y sin ventilación mecánica



Finalmente, no encontramos relación entre la mortalidad, el SOFA o los días de estancia en UCI y los requerimientos de volumen en las primeras 24 horas y tampoco hubo un claro efecto del ABSI en las necesidades de volumen

4.9 RESUMEN DE LAS PRINCIPALES VARIABLES

Tabla 20. Resumen de variables durante las 72 primeras horas

Variables	Valores	Inicial	8h	16h	24h	32h	40h	48h	56h	64h	72h
Hemodinámicas	IC	2.68 ±1.06	2.62 ±0.98	2.84 ±1.06	3.22 ±1.12	3.47 ±0.98	3.80 ±1.00	3.97 ±1.12	4.09 ±0.94	4.34 ±1.09	4.43 ±0.87
	IVSIT	709 ±254	698 ±226	731 ±268	744 ±276	750 ±226	778 ±228	823 ±230	858 ±221	869 ±214	896 ±214
	IAEP	6.97 ±2.56	7.25 ±2.61	7.57 ±3.06	8.43 ±4.52	8.60 ±4.40	8.91 ±4.79	8.85 ±4.53	9.16 ±4.50	8.82 ±4.31	8.45 ±3.80
Analíticas	Lactato	2.58 ±2.05	2.66 ±1.83	2.66 ±1.89	2.45 ±1.78	2.15 ±1.37	1.97 ±1.28	1.87 ±1.27	1.66 ±1.14	1.71 ±1.18	1.46 ±1.02
	Troponina	0.14 ±0.59	0.26 ±0.87	0.19 ±0.65	0.16 ±0.45	0.15 ±0.49	0.12 ±0.42	0.09 ±0.27	0.04 ±0.10	0.07 ±0.20	0.07 ±0.17
	NTproBNP (125-150 pg)	116 ± 387	173 ± 710	183 ± 311	280 ± 721	310 ± 769	376 ± 1033	434 ± 961	475 ± 1030	590 ± 1104	482 ± 596

DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

Nuestras mediciones hemodinámicas mostraron signos de hipovolemia central inicial reflejada por bajo IC y bajo IVSIT y mala perfusión distal reflejada por un elevado lactato arterial inicial. La elevación inicial del lactato es predictor de mortalidad, aunque el valor que mejor predice mortalidad debe ser inferior para los pacientes con menor superficie corporal quemada. Finalmente, el aclaramiento de lactato en las primeras 24 horas no fué de la utilidad esperada, siendo más útil el tiempo que tarda en normalizarse el lactato.

5.1 *VARIABLES HEMODINÁMICAS Y APORTE DE VOLUMEN*

Como hemos comentado en nuestro estudio se realizan mediciones de variables hemodinámicas para intentar ajustar la fluidoterapia a las necesidades de cada momento. Hasta los años 70 la fórmula Parkland y otras fórmulas similares se han utilizado como guías de resucitación en el paciente quemado. Sin embargo, estas fórmulas no tienen en cuenta factores como profundidad, enfermedades coexistentes, etc. Por esto, se utilizaron parámetros no invasivos para corregir e individualizar los aportes, estos fueron, frecuencia cardiaca, tensión arterial y diuresis. Esta evolución en el tratamiento del paciente quemado a lo largo de estas últimas décadas nos han llevado a un concepto: “resucitación por objetivos”.

Pero revisando la mayoría de los estudios publicados entre finales de la década de los noventa y principios de siglo, los pacientes recibían más volumen que lo estimado por la fórmula de Parkland cuando el objetivo era la diuresis. Los principales autores quedan resumidos en la tabla 21.

Tabla 21. Aportes de volumen en otros estudios

	ml/kg/%SCTQ	% pacientes con aportaciones mayores a las calculadas por Parkland
Kaups 1998 ⁸²	--	100%
Engrav 2000 ⁸³	5,2±2,3	58%
Ivy 2000 ⁸⁴	9,36 (2,2-38,6)	98%
Cartotto 2002	6,7±2,8	84%
Cancio2004	6,1±0,22	63%
Friedrich 2004	8,0±2,5	
Blumetti 2008 ⁸⁵	5,8 / 6,1	48%

Por tanto guiar la resucitación por parámetros clínicos llevaba a una sobrerresucitación.

Este fenómeno fue llamado *supra-Baxter phenomenon*⁸⁶ y en muchos de estos estudios se sugería que los clínicos eran más proclives a aumentar el ritmo de diuresis cuando la diuresis horaria caía que a disminuir el ritmo de infusión cuando la diuresis era superior al objetivo⁸⁷. Cartotto et al. sugirieron que la fórmula Parckland tenía más exactitud durante las primeras 8 horas y que a partir de ahí infraestimaba el volumen requerido⁸⁸.

Según nuestros resultados también aportábamos más volumen que lo predicho pero nos acercamos más a los resultados de Engrav siendo nuestro aporte medio de 5,35 ml/kg /SCTQ y se encontraba por encima de la fórmula Parckland entre las 8 y las 16 horas siendo en las primeras 8 horas de 4 ml/kg/SCTQ .

Al contrario de lo esperado, nosotros no encontramos correlación entre aporte de volumen en las primeras 24h y mortalidad, disfunción multiorgánica o estancia en UCI. Quizás el motivo sea que el protocolo utilizado por nosotros, aunque llevó a un aporte algo mayor del predicho por Parkland, individualizaba mejor los aportes y evitó excesos que ocurrieron en otros estudios con objetivos diferentes. Es decir, en nuestro estudio se utilizó la menor cantidad posible de fluido que asegurara una adecuada perfusión, lo que evitó excesos que son los que pueden relacionarse con las complicaciones.

La superficie corporal total quemada era un factor determinante y los pacientes que recibían más volumen también eran los que presentaban quemaduras más profundas. Hay que tener en cuenta que la fórmula Parckland no contempla la profundidad de las quemaduras, únicamente la extensión.

Nuestro protocolo se guió por la termodilución traspulmonar. Los trabajos de Kuntscher^{89,90} con termodilución transpulmonar abrieron nuevos horizontes en la resucitación del paciente quemado.

Sin embargo, la termodilución permaneció en la sombra debido a la falta de precisión secundaria a los valores extremos de Índice Cardíaco (muy bajos al inicio y muy altos después), a los enormes cambios de temperatura y la hipotermia asociada a estos pacientes.

Por eso su aplicación clínica no llegó hasta una publicación de Holm et al en 2005 quienes introdujeron el IVSIT como objetivo de resucitación⁹¹.

A partir de aquí surgieron varios estudios que utilizaron la TTP como herramienta en la resucitación. Todos los autores destacaron la dificultad o incluso la imposibilidad de lograr normovolemia en las primeras 24 h posquemadura. Además en su objetivo de normalizar parámetros requirieron aportes de fluidos mucho más altos.

Nuestras mediciones hemodinámicas mostraron signos de hipovolemia central inicial: IVSIT < 800 ml/m², lactato arterial sanguíneo > 2,0 mmol/l y bajo IC ya que, aunque el IC medio inicial era normal, 57 pacientes (43%) presentaron IC inferiores a 2,2 l/min/m² en las primeras 24 horas y en 13 pacientes permaneció bajo después de esas 24 horas. Posteriormente el IC medio se elevó significativamente hasta mostrar una situación hiperdinámica.

A lo largo de la resucitación algunos pacientes requirieron noradrenalina (20 pacientes a las 48 horas) aunque la mayoría eran pacientes sedoanalgesiados y las dosis de noradrenalina eran bajas.

En nuestro estudio hemos confirmado que el aumento de IVSIT se traduce en incremento de IC por lo que ambos podrían utilizarse como guía de resucitación. El IVSIT con la que partían nuestros pacientes estaba por debajo de la cifra estipulada como normal (800 ml/m²) y no se normaliza hasta después de las 48h. Utilizar como objetivo de reanimación valores normales de IVSIT, IAEP e IC están asociados a aumento del edema tisular como así describió Aboelatta et al ⁹², el cual utilizó como objetivos: IVSIT > 800 ml/m² e índice cardiaco > 3,5 litros/min/m², limitando la administración de líquidos en pacientes con IAEP > 10 ml/kg.

Por tanto, aunque la TTP es un instrumento útil como guía de resucitación quizás en el paciente quemado habría que redefinir los valores ideales.

Reflexionando sobre los factores que pueden influir en la utilización de grandes volúmenes debemos recordar que Baxter⁹³ inicialmente identificó tres factores de riesgo que influirían en la necesidad de un volumen por encima del predicho:

1. Síndrome de inhalación concomitante
2. Profundidad de las quemaduras
3. Retraso en el inicio de la reanimación

En discordancia con otros estudios no encontramos diferencias en cuanto aporte de volumen en los pacientes que además presentaron inhalación^{94,95}. Aunque este subgrupo de pacientes tampoco era el objetivo de nuestro trabajo por lo que englobamos como síndrome de inhalación tanto a los pacientes con lesión de vía aérea superior como a los que tenían afectada la vía aérea inferior como a la afectación sistémica derivada de diferentes sustancias.

Según nuestros resultados la superficie corporal total quemada es un factor determinante para el aporte de volumen. El volumen en exceso podría aumentar la presión hidrostática conduciendo a más fluido al espacio intersticial. Este arrastre de agua combinado con la alteración de las fuerzas de Starling perpetúan la formación de edema y los requerimientos de volumen. A este fenómeno que fue acuñado por Pruitt se le llamó “arrastre de fluido” (*fluid creep*)⁹⁶.

El edema ocasiona la pérdida de estructura del intersticio, aumentando su *compliance* permitiendo más y más edema. Además, este proceso disminuye la presión oncótica del plasma permitiendo más fuga entrando en un círculo vicioso.

También podemos hablar de un fenómeno llamado “arrastre de opioides” (*Opioid Creep*).⁹⁷ Se postuló que el arrastre de fluido es una consecuencia del aumento del uso de narcóticos y por tanto que las dosis de opiáceos se correlacionan con los requerimientos de fluidos.

Para contrabalancear el efecto *fluid creep* podríamos establecer varias estrategias: hipovolemia permisiva, optimizar las dosis de opioides y utilizar coloides. Nuestro estudio puede contribuir a confirmar la utilidad y seguridad de la hipovolemia permisiva.

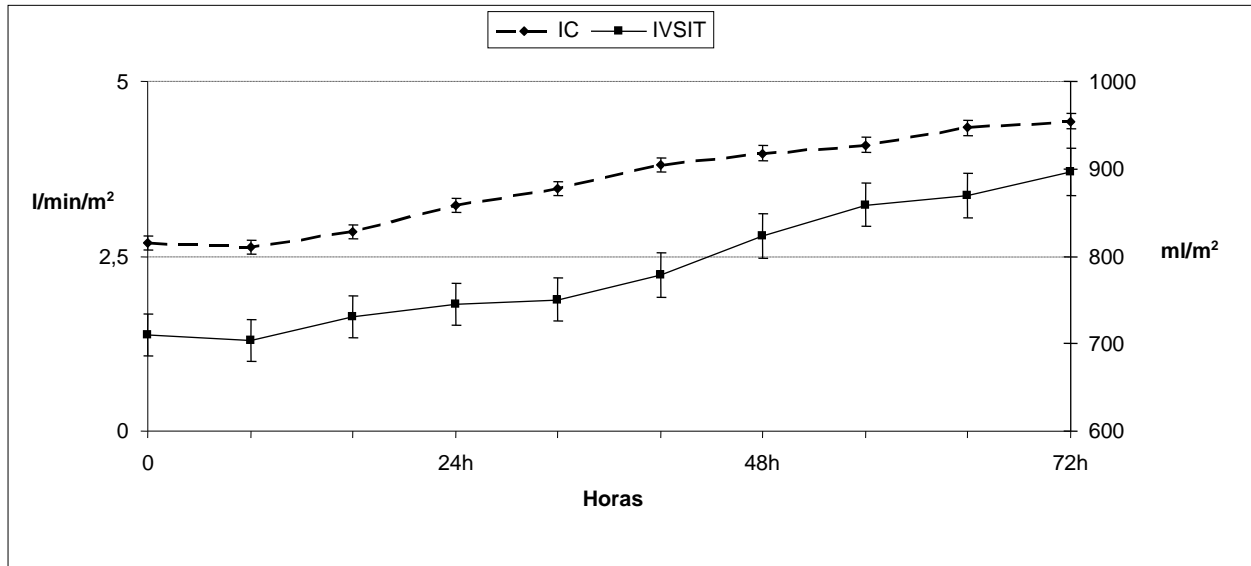
El concepto de “hipovolemia permisiva” creado por Arlati, introdujo un nuevo enfoque para la reanimación del paciente quemado. Este concepto redefinía los objetivos de reanimación condicionando el IVSIT al mínimo para conseguir un $IC > 2,2 \text{ ml/min/m}^2$ Y con ello encontró una mejor evolución medida por escores de gravedad.

Nuestro estudio corroboró que valores de IVSIT inferiores a lo considerado como normal ($750\text{-}800 \text{ ml/m}^2$) ya consiguen IC mayores de 3 l/min/m^2 y un aclaramiento adecuado de lactato, por lo que no es necesario aumentar la precarga. Esto supone un cambio en los objetivos tradicionales que buscaban la normalización de los diferentes parámetros y los cambia hacia unos objetivos que buscan asegurar una perfusión tisular. Si esto se consigue mediante una precarga menor se puede ahorrar en el aporte de fluidos.

Por tanto, el uso de la TTP y los niveles de lactato como guía de resucitación proporciona unos datos individualizados para cada paciente y para cada momento, que si son usados con criterios de optimización de la perfusión y no de normalización de parámetros puede contribuir de forma importante a evitar el *fluid creep*.

En nuestro estudio como se puede observar en el grafico, con volúmenes entre 750-800 se consiguen índices cardiacos superiores a 3 l/min/m², no siendo necesarias cifras más altas para optimizar la precarga.

Figura 19. Relación entre IC e IVSIT



Nuestro estudio no fue diseñado para estudiar el segundo factor que puede evitar el *fluid creep* que es la optimización de las dosis de opioides. Sin embargo si pudimos apreciar que en los pacientes ventilados las necesidades de volumen durante la resucitación son mayores. Esto puede ser por efecto directo de la ventilación mecánica y de los cambios intratorácicos de presión que ocasiona, pero también es cierto que estos pacientes tenían mayor requerimiento de sedoanalgesia. Optimizar las dosis de opioides sería un punto de gran interés para evitar la sobrerresucitación.

El tercer factor que puede evitar el *fluid creep* es un tema muy controvertido, la utilización de coloides en la resucitación del paciente quemado. La antigua creencia de que la resucitación con coloides en el paciente quemado aumentaba la mortalidad⁹⁸ ha sido desbancada en estudios más recientes, aunque sin datos claros que demuestren un aumento de la supervivencia^{99,100}.

La teoría que avala la utilización de coloides es la disminución de los requerimientos del volumen infundido durante la fase de reanimación por el aumento de la presión oncótica que producen y en consecuencia una limitación de la fuga hacia el intersticio.

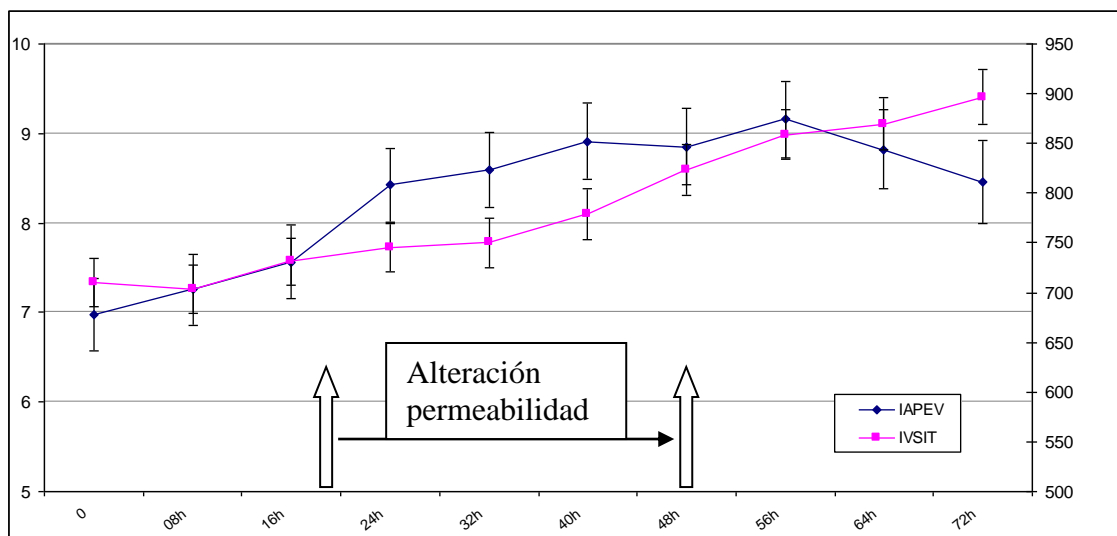
En un metaanálisis llevado a cabo por Navickis y colegas en 2016 la albúmina se encontró asociada con una menor incidencia de síndromes compartimentales y menor mortalidad¹⁰¹. Como hemos mencionado en nuestro estudio se utilizaron coloides a partir de las 12-18 h y a dosis no muy elevadas. Por tanto, los requerimientos de fluidos en las primeras 24 horas están poco influidos por los coloides y posteriormente tampoco podemos extraer conclusiones ya que no existe un grupo control.

5.2 Índice de agua extravascular pulmonar

Solo el pulmón parece no afectarse por la extravasación de fluidos. El IAEP permanece normal en la mayoría de nuestros pacientes con una elevación progresiva hasta las 40h, sin que las medias alcancen valores muy elevados.

La relación IAEP/IVSIT, es el reflejo de la alteración de la permeabilidad, ya que muestra si los incrementos en el IAEP son debidos a un aumento de la presión hidrostática secundaria a un aumento de IVSIT, o por el contrario son debidos a una alteración de la permeabilidad. En la figura puede verse como en el segundo día hubo una mayor alteración de la permeabilidad.

Figura 20. Relación entre el IVSIT y el IAEP



Nuestros datos concuerdan con los escasos estudios previos: el agua extravascular pulmonar y la permeabilidad capilar en el pulmón raramente están presentes en la fase precoz incluso en pacientes con síndrome de inhalación¹⁰².

El flujo linfático pulmonar en el paciente quemado es capaz de compensar el escape de fluido desde los capilares¹⁰³.

En estudios experimentales en la fase de resucitación tras un shock hemorrágico se ha probado una sobrerregulación catecolamino-dependiente del aclaramiento del líquido alveolar que protege del acúmulo de líquido, pudiendo ser extrapolado al paciente quemado ya que los cambios hemodinámicos son similares a aquellos que ocurren tras un shock hemorrágico¹⁰⁴.

El IAEP se eleva, superando los límites normales en algunos pacientes al final de la resucitación, sin embargo, la disminución de la alteración de la permeabilidad al pasar el tiempo hace que el aumento de los volúmenes intravasculares pulmonares no provoque una elevación generalizada del IAEP.

Por eso en general, este dato tiene más utilidad al final del periodo de resucitación y debería utilizarse como signo de alarma para reducir el aporte de fluidos en esta fase.

5.3 Variables analíticas (Troponina y NTproBNP)

Troponina

Recientemente, la utilidad de la troponina I para la evaluación de la lesión cardíaca en el trauma, la quemadura y la sepsis se ha convertido en un área activa de investigación. En estudios experimentales la troponina I fue indetectable en situación de normovolemia, sin embargo, el aumento de los niveles de troponina I se correlacionó con una disfunción contráctil cardíaca profunda y progresiva demostrable después de la lesión térmica.¹⁰⁵

En los pacientes con cardiopatía isquémica se produce una liberación rápida a las 3-4 horas, con un pico máximo a las 14-18 horas y una liberación más sostenida con concentraciones elevadas hasta 5-9 días, con un máximo de 14 días.

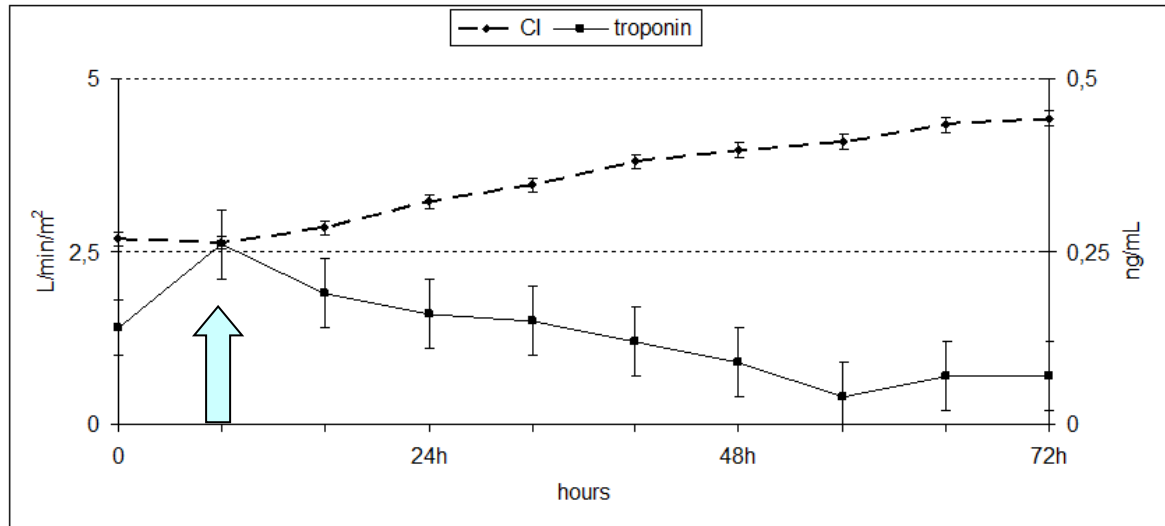
En nuestro trabajo la elevación de troponina fue precoz con un pico máximo alcanzado a las 8 h del ingreso. Podría ser el resultado de un evento isquémico de presentación temprana, pero no se correlacionaba ni con retraso en la resucitación ni con episodios hipotensivos que puedan justificar una isquemia cardíaca transitoria.

Aunque también fuera posible que pudiese estar relacionada con la infusión rápida de grandes volúmenes de líquido intravenoso, la elevación de troponina se produjo antes de la administración de cantidades significativas y por tanto no parece estar relacionada con el volumen de resucitación.

La elevación de Troponina en estos pacientes quemados parecía estar relacionada con la SCTQ y no con la edad del paciente, ni con las condiciones médicas preexistentes o la administración de fluido de reanimación.

Tampoco encontramos relación entre la elevación de troponina y descenso del IC.

Figura 21. Relación entre IC y troponina



La media del IC en el punto donde la troponina se encuentra elevada (flecha) corresponde con un rango normal.

NTproBNP

El NTproBNP está elevado en pacientes críticamente enfermos sugiriendo insuficiencia miocárdica incipiente, y sus niveles están relacionados con la mortalidad¹⁰⁶.

El NP-ProBNP está fuertemente implicado en la regulación de la homeostasis del agua, principal reto del paciente quemado¹⁰⁷. En pacientes quemados existe una retención de sodio y un balance hídrico muy positivo durante el período temprano después de la quemadura en relación con niveles elevados de hormonas tales como renina - angiotensina aldosterona, catecolaminas y vasopresina ¹⁰⁸. Los niveles plasmáticos también se elevan en condiciones fisiopatológicas asociadas con la expansión de volumen y aquellas que dan lugar a la vasoconstricción.

Por tanto, si bien es verdad que en nuestro trabajo sus niveles se elevan durante la fase de resucitación de forma estadísticamente significativa está influenciada por tantos factores que no podemos darle gran utilidad clínica en el paciente quemado.

5.4 Lactato

Multitud de estudios sobre todo llevados a cabo en pacientes sépticos, encontraron clara asociación entre mortalidad^{109,110} y niveles elevados de lactato siendo un potente predictor de mortalidad. Como punto de corte para esa predicción, hemos utilizado la misma cifra que dichos estudios (2 mmol/l) dados los escasos trabajos llevados a cabo en pacientes quemados ^{111,112}.

En nuestro estudio los pacientes cuyos niveles al ingreso eran mayores de 2 mmol/l se asociaban a mayor mortalidad. Sin embargo, si dividimos los pacientes en graves cuando la SCTQ era $> 20\%$ y menos graves por debajo de este porcentaje y evaluamos los distintos puntos de corte, se evidenció que en el subgrupo de SCTQ $< 20\%$, bajar el punto de corte del lactato a 1.8 mmol/l sería útil para mejorar la predicción de mortalidad.

Los pacientes con una SCTQ $< 20\%$ tendrán una respuesta inflamatoria menor y por ende la producción de lactato secundaria a la glicolisis acelerada será menor. Por tanto, si el punto de corte lo ponemos en el mismo valor que el grupo de SCTQ $> 20\%$ subestimaremos la gravedad de muchos pacientes.

En nuestro trabajo seríamos el lactato cada 8h y realizamos el cálculo del aclaramiento de lactato en diferentes puntos: a las 8h, 16h y a las 24h. Definiendo pacientes que "aclaraban" aquellos que el aclaramiento era un valor positivo y pacientes que "no aclaraban" aquellos cuyo valor era negativo.

El aclaramiento de lactato en las primeras 24h podríamos esperar que se correlacionase con la mortalidad al igual que en los pacientes con otro tipo de shock, sin embargo, en nuestro trabajo no se correlaciona con la mortalidad. Únicamente el aclaramiento de lactato entre las 8 y las 16h se asociaba a la mortalidad, en el resto de intervalos no.

Como ya se expuso anteriormente los pacientes con un lactato al ingreso elevado se asocian a aumento de mortalidad. Sin embargo en el transcurso de las primeras 24 horas, en la cuales la respuesta inflamatoria es máxima, las mediciones del lactato seriado estarán muy influenciadas por el lactato que se forma de manera aeróbica. La lesión por quemadura produce un aumento de los niveles de catecolaminas, que son parcialmente responsables de la taquicardia y aumento del índice cardíaco observado.

Existe una alteración de la homeostasis del piruvato y el rango de sus reacciones. Así el rango de glicolisis, de gluconeogénesis y el rango de oxidación de piruvato están significativamente aumentadas¹¹³.

Los pacientes quemados, al igual que otros modelos de agresión, están en estado hipermetabólico pero presentan una gran diferencia con las agresiones traumáticas y/o sépticas y esta es la particular situación de estimulación inflamatoria crónica sistémica de la que se deriva una glicólisis acelerada y en consecuencia una hiperproducción de lactato en el tiempo sin que esta elevación esté relacionada con hipoxia tisular.

Muchos autores han dudado de la asociación sistemática entre la hiperlactacidemia y la deuda de oxígeno. Estudios en pacientes con shock hemorrágico constataron que el tratamiento con alfa-beta bloqueantes prevenía la aparición de hiperlactacidemia¹¹⁴. Estudios experimentales en animales confirmaron que la elevación de lactato en sangre podría no ser debido a carencia de oxígeno sino a la infusión de epinefrina¹¹⁵. Pronunciada hiperlactacidemia se ha asociado con elevadas concentraciones de epinefrina como ocurre en pacientes con feocromocitoma o aquellos tratados con epinefrina tras un by-pass cardiopulmonar.

El estímulo neuroendocrino y cardiovascular disparan una liberación sostenida de epinefrina que estimulan los receptores adrenérgicos de la membrana del músculo esquelético y entre otros efectos estimula la producción de AMP cíclico que a su vez estimula la bomba Na-K ATPasa y la glucogenolisis.

Esto desembocará en una glicolisis aeróbica acelerada que es mantenida principalmente por el derivado del glucógeno fosfato 6-glucosa.¹¹⁶ La rápida producción de ATP alimentada por glucógeno causa una hiperlactemia y una depleción de glucógeno en el músculo ^{117,118}.

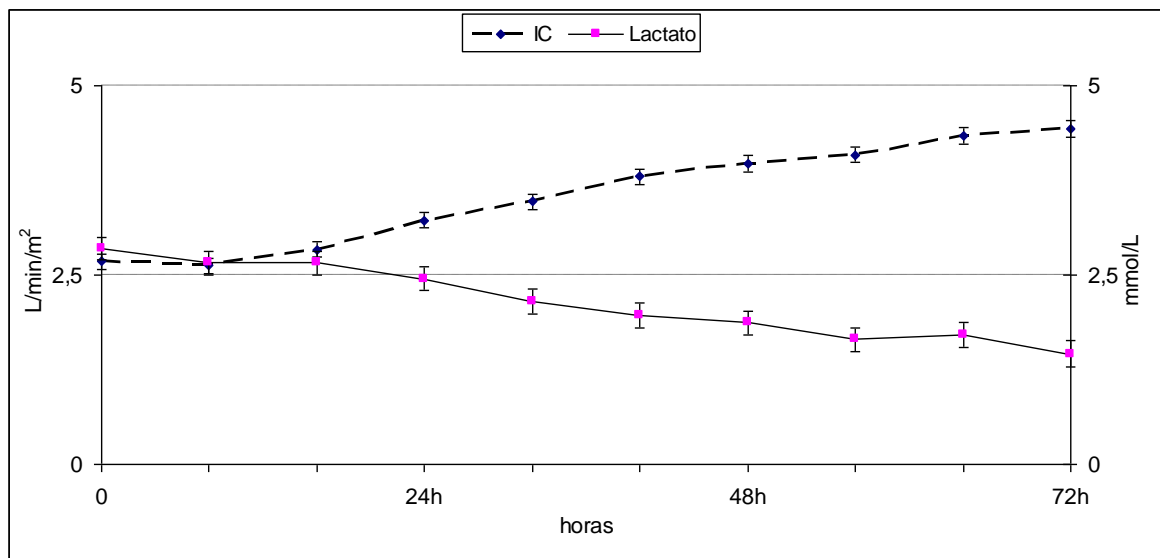
En pacientes quemados hay poca evidencia de que la elevación del lactato sea debido a empeoramiento en la utilización de oxígeno¹¹⁹. En una fase más precoz, hasta las 8h, la alteración de la permeabilidad y la formación de edema es máxima. En estas primeras horas predominaría el lactato secundario a la glicolisis aeróbica acelerada y es a partir de esta fase precoz en la que la respuesta inflamatoria se perpetua donde el lactato podría ser un reflejo de la deuda de oxígeno siendo un factor modificable por nuestra resucitación.

Con nuestros datos lo que podemos afirmar es que los días de normalización, sí se correlacionan con la mortalidad de forma inversa. Cuantos más días permanezca elevada la cifra de lactato mayor será la mortalidad y concuerdan con el único estudio diseñado en pacientes quemados en el que seleccionaron a aquellos pacientes con un lactato elevado a su ingreso y los dividieron en dos grupos según normalizaran o no del lactato en las primeras 24 horas. Observaron una mayor mortalidad entre los pacientes que no normalizaban el valor del lactato¹²⁰.

En cuanto al volumen infundido tampoco hay diferencia en cuanto a cantidad de volumen durante las primeras 24h entre los pacientes que normalizan en las primeras 24h y con los días de normalización. En realidad, el volumen infundido depende de múltiples factores y ninguno de ellos independientemente se ha asociado con la mortalidad. Además, el rango de volumen infundido es muy estrecho no existiendo grandes variaciones que puedan marcar muchas diferencias.

Con respecto a la relación del lactato con el IC claramente tienen un comportamiento en espejo potenciando la idea de conseguir una mejoría en la perfusión tisular durante la resucitación.

Figura 22. Relación entre IC y lactato



Lo ideal sería poder hacer una medición diferencial de ambos lactatos para poder separar aquel que es inherente a la respuesta inflamatoria y sobre el cual poco podemos hacer con nuestra resucitación de aquel que está íntimamente relacionado con la hipoxia tisular.

Muchos autores han sugerido la medida de piruvato junto con lactato para discriminar la causa hipóxica o no del lactato. El ratio lactato/piruvato en condiciones normales es < 10 . En condiciones anaeróbicas el piruvato es transformado a lactato y el ratio lactato/piruvato por tanto se eleva¹²¹.

En estudios en pacientes en situación de shock séptico los supervivientes presentaban un descenso del ratio lactato/piruvato durante la evolución y se normalizaba en la mayoría de los pacientes a pesar de que los niveles de lactato permanecieron elevados por más tiempo¹²².

Confirmando que en este modelo de agresión la hiperlactemia inicial sería debida a hipoxia y el papel de la respuesta inflamatoria perpetuaría los valores elevados de láctico que estarían en relación con producción aerobia. Además, la persistente elevación del ratio lactato/piruvato se asociaba con peor pronóstico¹²³.

Sería de primordial interés la realización de un estudio similar en el paciente quemado y más aún si pudiéramos tener este ratio a pie de cama como los sistemas de microdiálisis en los que a tiempo real se obtiene el ratio y así podríamos obtener más datos sobre el modelo de agresión y la fase en la que nos encontramos¹²⁴.

CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

- Los niveles de lactato son un buen factor pronóstico de mortalidad.
- El punto de corte que mejor predice mortalidad debe ajustarse en función de la SCTQ.
- El aclaramiento de lactato en las primeras 24h no se correlaciona con la mortalidad a diferencia de lo ocurrido en otros modelos de agresión siendo muy influenciado en la fase más precoz de la resucitación por la glicólisis acelerada.
- El aclaramiento de lactato entre las 8-16h se mostró como un buen factor pronóstico.
- El periodo de normalización que se asocia a menor mortalidad son las primeras 72h
- Valores infranormales de precarga son suficientes para conseguir un gasto cardiaco y una perfusión periférica adecuada.
- La ventilación mecánica influencia de forma independiente las necesidades de volumen.
- Ninguno de los parámetros estudiados para la monitorización es por sí solo ideal.

ANEXOS

7 ANEXOS

7.1 ANEXO I

PROTOCOLO DE REANIMACIÓN

- En el inicio de la reanimación se calculan los requerimientos según fórmula del Parkland ($4 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{SCTQ}$, la mitad del total en las primeras 8h) aportándose en forma de cristaloides (Ringer Lactado)
- A partir de la primera hora, se modifica la velocidad de infusión de acuerdo a los siguientes objetivos:
 - diuresis ($0,5 - 1 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{h}$; $> 1 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{h}$ si el paciente presenta quemadura eléctrica)
 - tensión arterial media de 55- 65 mmHg (en función de las características del paciente y de su presión arterial basal)
 - y según monitorización termodilución trasnpulmonar (PiCCO/ PiCCo Plus[®] Pulsion Medical Systems, Munich, Germany PiCCO: Los objetivos marcados eran conseguir un IC mayor de 2.2 l/min/m^2 , un IVSIT de al menos 600 ml/m^2 de Superficie Basal Corporal, pero procurando no pasar de 800 ml/m^2 y un IEVP que no sobrepase los 10 ml/kg .

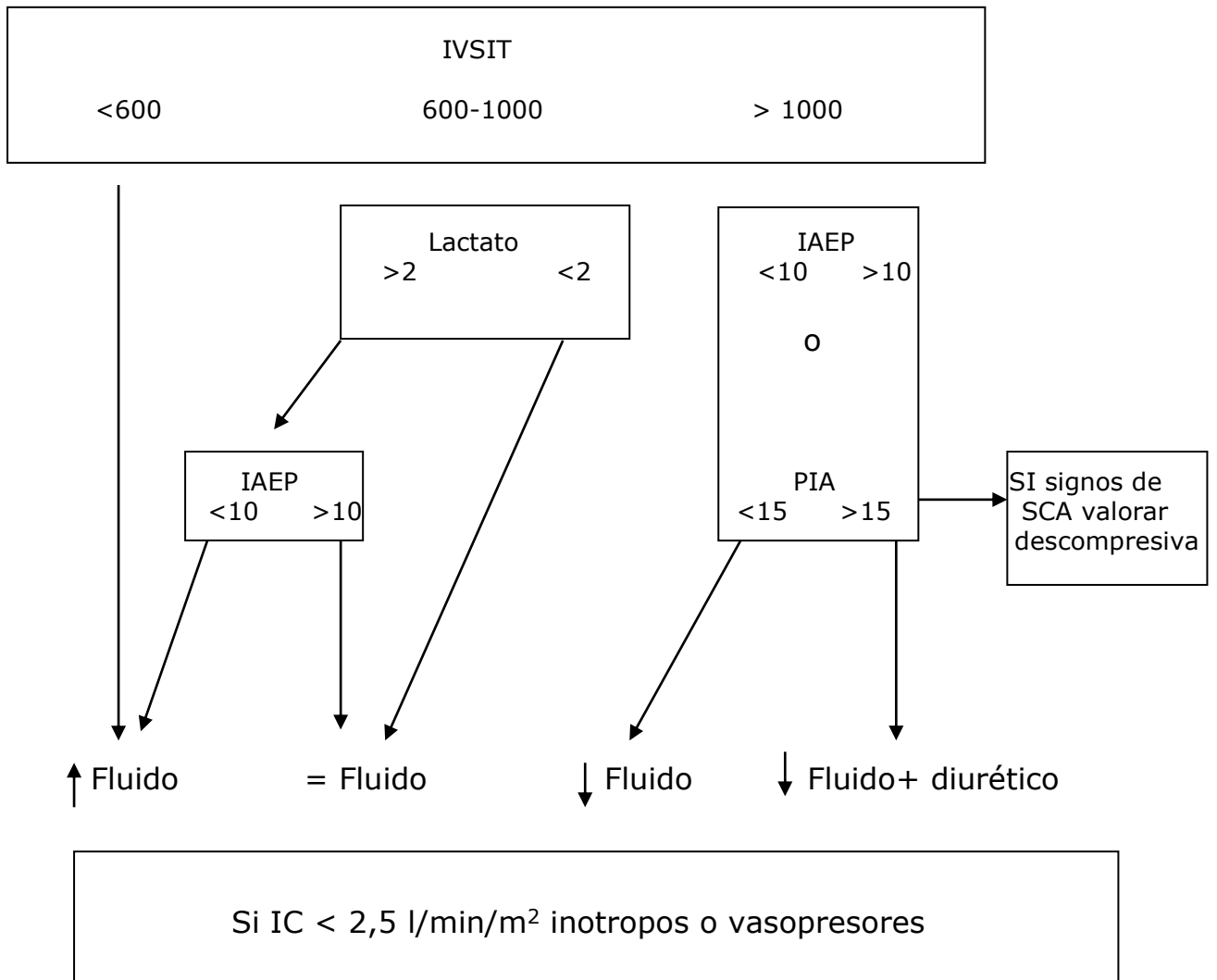
Se realizaron las mediciones iniciales de los diferentes parámetros y se dejó la monitorización continua de los parámetros susceptibles de esta.

Las mediciones estáticas y la consiguiente calibración de las mediciones continuas se realizaron hasta las 72 h con un intervalo de 8 h, o más frecuentemente si la diuresis era inferior al objetivo durante dos horas consecutivas o la tensión arterial media era inferior a 55 mmHg.

También se repetían las mediciones si los valores de Índice Cardíaco continuo o las medidas de precarga dinámica (variación de volumen sistólico o variación de volumen latido) presentaban una evolución no esperada.

- o Si tras adecuada reposición volémica (IAEVP por encima de 10 mL/m² e IVSIT por encima de 1000 mL/m²) se objetiva bajo índice cardíaco con mantenimiento de la acidosis láctica inicial se inició el aporte de drogas vasoactivas (noradrenalina) y/o inotropos (dobutamina)
- A las 12-24 horas se introducen coloides en concreto se utilizó el coloide artificial más usado en ese momento, el hidroxietil almidón a dosis medias de 0.2 a 0.4 ml/kg×% SCQ con un máximo de 20 ml/kg×day. manteniéndose la infusión de Ringer lactato ajustándose a parámetros de diuresis, TAM y PICCO. Esta pauta se mantiene durante 48 horas y se inicia soporte nutricional específico.
- A las 72h se suspende la infusión de coloides y el volumen de sueroterapia estándar a administrar se calculó añadiendo a las necesidades habituales los exudados calculados en función de la superficie quemada y superficie basal corporal según la siguiente fórmula:
[1500mL x SBC (m²)] + [3750ml x SBC (m²) x (% SCQ/100)],
descontando el volumen aportado en la nutrición enteral. Los pacientes con superficie corporal quemada >30% recibieron nutrición parenteral suplementaria si toleraban nutrición enteral o completa en caso contrario.

Árbol de decisión



7.2 ANEXO II

(a)

ABSI-SCORE (abbreviated burn severity index) [2]		
Parameters		score
TBSA (%)	1 - 10	1
	11 - 20	2
	21 - 30	3
	31 - 40	4
	41 - 50	5
	51 - 60	6
	61 - 70	7
	71 - 80	8
	81 - 90	9
	91 - 100	10
Age (years)	0 - 20	1
	21 - 40	2
	41 - 60	3
	61 - 80	4
	>80	5
Other parameters	Male	0
	Female	1
	Inhalation trauma	1
	3 burn	1
	Severe Illness	1 per illness

(b)

Total score	Probability of death (%)
2 - 3	<1
4 - 5	>2
6 - 7	10 - 20
8 - 9	30 - 50
10 - 11	60 - 80
>11	>80

7.3 ANEXO III

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49	61-70		56-60	< 56
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
				Enfermedad crónica:					
				Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicos					

7.4 ANEXO IV

SOFA score	0	1	2	3	4
Respiration^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulation Platelets 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

ABREVIATURAS

8 ABREVIATURAS

ABSI	Abbreviate Burn Severity Index
APACHE	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>
BIS	Índice biespectral
CaO ₂	Contenido arterial de oxígeno
CvO ₂	Contenido venoso de oxígeno
CO ₂	Dióxido de carbono
DO ₂	Transporte de oxígeno
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
FRA	Fracaso renal agudo
GC	Gasto cardiaco
Hb	Hemoglobina
HFVVC	Hemofiltración veno-venosa continua
IAEP	Índice de agua extravascular pulmonar
IC	Índice cardiaco
IVSIT	Índice de volumen de sangre intratorácico
NIRS	<i>Near-infrared spectroscopy</i>
PAM	Presión arterial media
PIA	Presión intraabdominal
pCO ₂	Presión de dióxido de carbono
PCP	Presión de enclavamiento pulmonar
PVC	Presión venosa central
SaO ₂	Saturación arterial de oxígeno
SBC	Superficie corporal
SCA	Síndrome compartimental abdominal
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio del adulto
SCTQ	Superficie corporal total quemada
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
StO ₂	Saturación tisular de oxígeno

SvO ₂	Saturación venosa de oxígeno
TDE	Tránsito de declive exponencial
TTM	Tránsito de tiempo medio
TTP	Termodilución transpulmonar
VO ₂	Consumo de oxígeno
VGTD	Volumen global telediastólico
VPT	Volumen pulmonar total
VTIT	Volumen térmico intratorácico
VVS	Volumen de variación sistólico

BIBLIOGRAFIA

9 Bibliografía

-
- ¹ Blocker T. G.Jr., Levin W. C., Nowinski W. W., Lewis S. R., Blocker V. Nutrition studies in the severely burned. *Ann. Surg.* 1955; 141:589-97
- ² Underhill FP. The significance of anhydremia in extensive superficial burns. *JAMA.*1930; 95 : 852-857.
- ³ Knaysi GA, Crikelair GF, Cosman B. The rule of nines: it's history and accuracy. *Plastic & Reconstructive Surgery.* 1968;41:560-3
- ⁴ Lund CC, Browder NC. The estimation of areas of burns. *Surg Gynecol Obstet.* 1944;79:352-8.
- ⁵ Cope O, Moore FD. The Redistribution of Body Water and the Fluid Therapy of the Burned Patient. *Ann Surg.* 1947;126:1010-45.
- ⁶ Evans EI, Purnell OJ, Robinett PW, Batchelor A, Martin M. Fluid and electrolyte requirements in severe burns. *Ann Surg.* 1952;135:804-817.
- ⁷ Baxter CR, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann N Y Acad Sci.* 1968;150:874-94.
- ⁸ Demling RH. Burn edema, Part I: pathogenesis. *J Burn Care Rehab.* 1982;3:138-49.
- ⁹ Demling RH, Gunmther R, Harms B, Kramer GC. Burn edema, Part II: complications, prevention and treatment. *J Burn Care Rehab* 1982;3:199-206.
- ¹⁰ Kinsky M, Gisha S, Button B, Kramer J. The role of interstitial Starling forces in the pathogenesis of burn edema. *J Burn Care Rehab.* 1998;19:1-9.
- ¹¹ Onarheim H, Reed RK, Laurent TC. Increased plasma concentrations of hyaluronan after major thermal injury in the rat. *Circ Shock.* 1992;37:159-63.
- ¹² Demling R, LaLonde C. Systemic lipid peroxidation and inflammation induced by thermal injury persists into the post-resuscitation period. *J Trauma.* 1990;30:69-74.
- ¹³ Jin L, Demling R. Lung dysfunction after thermal injury; relationship to prostanoid and oxygen radical release. *J Appl Physiol.* 1986;61:103-12.
- ¹⁴ Winter GD. Histological aspects of burn wound healing. *Burns.* 1975;1:191-6.
- ¹⁵ Tyler M, Watts A, Perry M. Dermal cellular inflammation in burns; an insight into the function of dermal microvascular anatomy. *Burns.* 2001;27:433-8.
- ¹⁶ Demling RH, LaLonde C. Early post burn lipid peroxidation (effect of ibuprofen and allopurinol). *Surgery* .1990;107:85-93.
- ¹⁷ LaLonde C, Nayak U, Hennigan J, Demling R. Antioxidants prevent the cellular deficit produced in response to burn injury. *J Burn Care Rehab.* 1996;17:379-83.

-
- ¹⁸ LaLonde C, Nayak U, Hennigan J, Demling R. Excessive liver oxidant stress causes mortality in response to burn injury combined with endotoxin and is prevented with antioxidants. *J Burn Care Rehab.* 1997 May-June ;18:187.
- ¹⁹ Tanaka H, Lund T, Wigg H, et al. High dose vitamin C counteracts the negative interstitial fluid hydrostatic pressure and early edema generation in thermally injured rats. *Burns.* 1999;25:569–74.
- ²⁰ Barrow R, Ranwicz R, Zhang X. Ibuprofen modulates tissue perfusion in partial thickness burns. *Burns.* 2000;26:341–6.
- ²¹ Demling R, LaLonde L. Topical ibuprofen decreases post burn edema. *Surgery.* 1987;102:857–61.
- ²² Majno G, Shea SM, leventthal M: Endothelial contraction induced by histamine- type mediators : An electron microscopio study . *J Cell Biol.* 1969 ;42:647-672.
- ²³ Yurt RW, Pruitt BA Jr: Base-line and postthermal injury plasmahistamine in rats. *J Appl Physiol.* 1986;60:1782-8.
- ²⁴ Bjork J, Arturson G. Effect of cimetidine, hydrocortisone superoxide dismutase and catalase on the development of oedema after thermal injury. *Burns Incl Therm Inj.* 1983;9:249–56
- ²⁵ Yoshioka T, Monafó W, Ayvazian VH, Deitz F, Flynn D. Cimetidine inhibits burn edema formation. *Am J Surg.* 1978;136:C81–5
- ²⁶ Pullinger BD, Florey HW. Some observations on the structure and functions of lymphatics: their behavior in local edema. *Br J Exp Pathol.* 1935;16:49–69.
- ²⁷ Granger HJ. Role of the interstitial matrix and lymphatic pump in regulation of transcapillary fluid balance. *Microvasc Res.* 1979 ;18:209–16.
- ²⁸ Roa L, Gomez-Cia T, Cantero A. analysis of burn by digital simulation. *Burns.* 1988;14:201-9.
- ²⁹ Davies J, Lamke L, Lijedahl S, et al. A guide to the rate of non-renal water loss from patients with burns. *Br J Plast Surg.* 1974;27:325-30.
- ³⁰ Baxter CR, Shires GT. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann NY Acad Sci.* 1968;150:874-94.
- ³¹ Baxter CR., Shires T. Response to initial fluid and electrolyte therapy of burn shock. En: Lynch JB, Lewis SR, editores. Symposium of the treatment of burns. Saint Louis: The CV Mosby Co.; 1973.p.42-48.
- ³² Baxter CR, Cook WA, Shires GT. Serum myocardial depressant factor of burn shock. *Surg Forum.* 1966;17:1-2.
- ³³ Adams HR, Baxter CR, Izemberg SD. Decreased contractility and compliance of the left ventricle as complications of thermal trauma. *Am Heart J.* 1984;108:1477-87.
- ³⁴ Zuzuki K, Nishima M, Kohama A. Left ventricular contractility and diastolic properties in anesthetized dogs after severe burns. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology.* 1991;260:1433-42
- ³⁵ Reynolds EM, Ryan DP, Sheridan RL, et al. Left Ventricular Failure Complicating Severe Pediatric Burn Injuries. *J Pediatr Surg.* 1995;30:264–70.

-
- ³⁶ Minifee PK, Barrow RE, Abston S, et al. Improved myocardial oxygen utilization following propranolol infusion in adolescents with postburn hypermetabolism. *J Pediatr Surg.* 1989; 24:806– 811.
- ³⁷ Murphy JT, Horton JW, Purdue GF, et al. Evaluation of Troponin-I as an Indicator of Cardiac Dysfunction after Thermal Injury. *J Trauma.* 1998;45:700-4.
- ³⁸ Kuwagata Y, Sugimoto H, Yoshioka T, et al. Left ventricular performance in patients with thermal injury or multiple trauma: a clinical study with echocardiography. *J Trauma.* 1992; 32:158-64.
- ³⁹ Murphy JT, Giroir B, Horton JW. Thermal injury alters myocardial sarcoplasmic reticulum calcium channel function. *J Surg Res.* 1999;82:244-52.
- ⁴⁰ Goodwin CW, Dorethy J, Lam V, et al. Randomized Trial of Efficacy of Crystalloid and Colloid Resuscitation on Hemodynamic Response and Lung Water Following Thermal Injury. *Ann Surg.* 1983;197:520-31.
- ⁴¹ Papp A, Uusaro I, Hartikainen J, et al. Myocardial function and haemodynamics in extensive burn trauma: evaluation by clinical signs, invasive monitoring, echocardiography and cytokine concentrations. A prospective clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1257-63.
- ⁴² Cartotto RC, Innes M, Musgrave MA, Gomez M, Cooper AB: How well does the Parkland formula estimate actual fluid resuscitation volumes? *J Burn Care Rehabil.* 2002;23:258-65.
- ⁴³ Dries DJ, Waxman K: Adequate resuscitation of burn patients may not be measured by urine output and vital signs. *Crit Care Med.* 1991;19:327-9.
- ⁴⁴ M.D. Mansfield. eJ. Kinsella Use of invasive cardiovascular monitoring in patients with burns greater than 30 per cent body surface area: a survey of 251 centres . *Burns.* 1996;22(7):549-51.
- ⁴⁵ Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med.* 2007;35:64-8.
- ⁴⁶ Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterisation in the initial care of critically ill patients. *JAMA.* 1996;276:889–97.
- ⁴⁷ Küntscher MV, Blome-Eberwein S, Pelzer M. Transcardiopulmonary vs pulmonary arterial thermodilution methods for hemodynamic monitoring of burned patients. *J Burn Care Rehabil.* 2002 Jan-Feb;23:21-6.
- ⁴⁸ Holm C, Melcer B, Ho F, Von Donnersmarck GH. Haemodynamic and oxygen transport responses in survivors and non-survivors following thermal injury. *Burns.* 2000;26:25-33.
- ⁴⁹ Holm C, Melcer B, Hörbrand F, Wörl H, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W. Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned: an observational study of 24 patients. *J Trauma.* 2000;48:728-34.
- ⁵⁰ Klein MB, Hayden D, Elson C, Nathens AB, Gamelli RL, Gibran NS, Herndon DN, Arnoldo B, Silver G, Schoenfeld D, Tompkins RG. The Association Between Fluid Administration and Outcome Following Major Burn A Multicenter Study. *Ann Surg.* 2007;245:622-8.
- ⁵¹ Kim DE, Phillips TM, Jeng JC, Rizzo AG, Roth RT, Stanford JL, Jablonski KA, Jordan MH. Microvascular Assessment of Burn Depth Conversion during Varying Resuscitation Conditions. *J Burn Care Rehabil.* 2001;22:406-16.

-
- ⁵² Ivy ME, Possenti PP, Kepros J, Atweh NA, D'Aiuto M, Palmer J, Pineau M, Burns GA, Caushaj PF. Abdominal compartment syndrome in patients with burns. *J Burn Care Rehabil.* 1999;20:351-3.
- ⁵³ Pruitt BA. Protection from excessive resuscitation: "pushing the pendulum back ". *J Trauma.* 2000;49:567-8.
- ⁵⁴ Arlati S, Storti E, Pradella V, Bucci L, Vitolo A, Pulici M. Decreased fluid volume to reduce organ damage: a new approach to burn shock resuscitation? A preliminary study. *Resuscitation.* 2007;72:371-8.
- ⁵⁵ Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrándiz A, García X, et al. Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva [Internet].* 2014 [citado 17 Feb 2015]; 38(3): 154-69.
- ⁵⁶ Baigorri F, Russell JA. Oxygen delivery in critical illness. *Crit Care Clin.* 1996;12:971-94.
- ⁵⁷ Manji RA, Wood KE, Kumar DA. The history and evolution of circulatory shock. *Crit Care Clin [Internet].* 2009 Jan [citado 12 Feb 2014]; 25:30.
- ⁵⁸ Bland R, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med.* 1985;13:85-90.
- ⁵⁹ Holm C, Melcer B, Hörbrand F, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W. The relationship between oxygen delivery and oxygen consumption during fluid resuscitation of burn-related shock. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21:147-54.
- ⁶⁰ Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport: the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1990-6.
- ⁶¹ Armaganidis A, Dhainaut JF, Billard JL, Klouche K, Mira JP, Brunet F, Dinh-Xuan AT, Dall'Ava-Santucci J.. Accuracy assessment for three fiberoptic pulmonary artery catheters for SvO₂ monitoring. *Intensive Care Med.* 1994;20:484-8.
- ⁶² Poeze M, Solberg B, Greve JW, Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: what is a better predictor of outcome in critically ill septic patients?. *Crit Care Med.* 2005;33:2494-500.
- ⁶³ Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objetivos de la reanimación hemodinámica. *Med Intensiva [Internet].* 2011 [citado 12 Feb 2015]; 35:9.
- ⁶⁴ Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med.* 1990;18:585-9.
- ⁶⁵ Gutiérrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet.* 1992; 25:195-9.
- ⁶⁶ Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006;32:516-23.
- ⁶⁷ Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, Briancon S, Nace L, Bollaert PE. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003 ;31:474-80.

-
- ⁶⁸ Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2000;28:607-14.
- ⁶⁹ Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, Samii K, Fourcade O, Genestal M. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference an additional target for goal-directed therapy in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34:2218-25.
- ⁷⁰ Pareznik R, Knezevic R, Voga G, Podbregar M: Changes in muscle tissue oxygenation during stagnant ischemia in septic patients. *Intensive Care Med*. 2006;32:87-92.
- ⁷¹ Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*. 2007;27:348-53.
- ⁷² Beilman GJ, Groehler KE, Lazon V, Ortner JP. NIRS measurement of regional tissue oxyhemoglobin saturation during hemorrhagic shock. *Shock*. 1999;12:196-200.
- ⁷³ Baldwin KM, Campbell PJ, Cooke DA. Glycogen, lactate, and alanine changes in muscle fiber types during graded exercise. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1977 ;43:288-91.
- ⁷⁴ Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309-19.
- ⁷⁵ Brooks GA. Lactate: glycolytic product and oxidative substrate during sustained exercise in mammals-the “lactate shuttle” in *Comparative Physiology and Biochemistry: Current Topics and Trends*, vol. A, Circulation, Respiration, and Metabolism. Berlin: Gilles, Raymond; c1985.208 p.
- ⁷⁶ Brooks GA, Dubouchaud H, Brown M, Sicurello JP & Butz CE. Role of mitochondrial lactate dehydrogenase and lactate oxidation in the intracellular lactate shuttle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Feb 2;96:1129-34.
- ⁷⁷ Brooks GA. Intra and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32:790-9.
- ⁷⁸ James JH¹, Wagner KR, King JK, Leffler RE, Upputuri RK, Balasubramaniam A, Friend LA, Shelly DA, Paul RJ, Fischer JE.. Stimulation of both aerobic glycolysis and Na(+)-K(+)-ATPase activity in skeletal muscle by epinephrine or amilyn. *Am J Physiol*. 1999;277(1 Pt 1):E176-86.
- ⁷⁹ Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Khan RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med*. 1983;11:449-51.
- ⁸⁰ Falk JL, Rackow EC, Leavy J, Astiz ME, Weil MH. Delayed lactate clearance in patients surviving circulatory shock. *Acute Care*. 1985;11:212-5.
- ⁸¹ Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1637-42.
- ⁸² Kaups KL¹, Davis JW, Dominic WJ. Base deficit as an indicator of resuscitation needs in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil*. 1998;19:346-8.
- ⁸³ Engrav LH, Colescott PL, Kemalyan N, et al. A biopsy of the use of the Baxter formula to resuscitate burns or do we do it like Charlie did it?. *J Burn Care Rehabil*. 2000;21:91-5.
- ⁸⁴ Ivy ME, Atweh NA, Palmer J, Possenti PP, Pineau M, D'Aiuto M. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in burn patients. *J Trauma*. 2000 ;49:387-91.

-
- ⁸⁵ Blumetti J, Hunt JL, Arnoldo BD, Parks JK, Purdue GF. The Parkland formula under fire: is the criticism justified?. *J Burn Care Res.* 2008;29:180-6
- ⁸⁶ Friedrich JB, Sullivan SR, Engrav LH, Round KA, Blayney CB, Carrouger GJ, Heimbach DM, Honari S, Klein MB, Gibran NS. Is supra-Baxter resuscitation in burn patients a new phenomenon? *Burns.* 2004;30(5):464-6.
- ⁸⁷ Cancio LC¹, Chávez S, Alvarado-Ortega M, Barillo DJ, Walker SC, McManus AT, Goodwin CW. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients. *J Trauma.* 2004;56:404-13.
- ⁸⁸ Cartotto RC¹, Innes M, Musgrave MA, Gomez M, Cooper AB. How Well Does The Parkland Formula Estimate Actual Fluid Resuscitation Volumes?. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23:258-65.
- ⁸⁹ Kuntscher MV, Blome-Eberwein S, Pelzer M, Erdmann D, Germann G. Transcardiopulmonary vs pulmonary arterial thermodilution methods for hemodynamic monitoring of burned patients. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23:21-6.
- ⁹⁰ Kuntscher MV, Czermak C, Blome-Eberwein S, Dacho A, Germann G. Transcardiopulmonary Thermal Dye Versus Single Thermodilution Methods for Assessment of Intrathoracic Blood Volume and Extravascular Lung Water in Major Burn Resuscitation *J Burn Care Rehabil.* 2003;24:142-7.
- ⁹¹ Holm C, Mayr M, Hörbrand F, Tegeler J, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, Pfeiffer UJ. Reproducibility of transpulmonary thermodilution measurements in patients with burn shock and hypothermia. *J Burn Care Rehabil.* 2005;26:260-5.
- ⁹² Aboelatta Y, Abdelsalam A. Volume overload of fluid resuscitation in acutely burned patients using transpulmonary thermodilution technique. *J Burn Care Res.* 2013;34:349-54.
- ⁹³ Baxter CR, Marvin JA, Curreri PW. Early management of thermal burns. *Postgrad Med.* 1974 ;55:131-9.
- ⁹⁴ Dai NT, Chen TM, Cheng TY, Chen SL, Chen SG, Chou GH, Chou TD, Wang HJ.. The comparison of early fluid therapy in extensive flame burns between inhalation and noninhalation injuries. *Burns.* 1998;24:671-5.
- ⁹⁵ Navar PD, Saffle JR, Warden GD. Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg.* 1985;150:716-20.
- ⁹⁶ Pruitt BA. Protection from excessive resuscitation : “ pushing the pendulum back”. *J Trauma* 2000;49:567-568.
- ⁹⁷ Sullivan SR, Friedrich JB, Engrav LH, Round KA, Heimbach DM, Heckbert SR, et al. "Opioid creep" is real and may be the cause of "fluid creep". *Burns.* 2004;30:583-90.
- ⁹⁸ Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998; 317:235–240.
- ⁹⁹ Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, Allen A, Cochran A, Morris S, Saffle J. Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates “fluid creep”. *J Burn Care Res.* 2010;31:40-7.
- ¹⁰⁰ Cochran A, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns.* 2007;33:25-30.
- ¹⁰¹ Navickis RJ, Greenhalgh DG, Wilkes MM. Albumin in burn shock resuscitation: a meta-analysis of controlled clinical studies. *J Burn Care Res* 2016;37:268–78

-
- ¹⁰² Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water: clinical implications. *Chest*. 2002;121:1956-62.
- ¹⁰³ Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lungwater:clinical implications.*Chest*. 2002;121:1956-62.
- ¹⁰⁴ Modelska K¹, Matthay MA, McElroy MC, Pittet JF. Upregulation of alveolar liquid clearance after fluid resuscitation for hemorrhagic shock in rats. *Am J Physiol*. 1997;273(2 Pt 1):L305-14.
- ¹⁰⁵ Garcia NM, Horton JW, Keffer J. Biochemical markers of cardiac injury after burn shock. *Surg Forum*. 1994;XLV:76-79
- ¹⁰⁶ Shah KB, Nolan MM, Rao K, Wang DJ, Christenson RH, Shanholtz CB, Mehra MR, Gottlieb SS.. The characteristics and prognostic importance of NT-ProBNP concentrations in critically ill patients. *Am J Med*. 2007;120:1071-7.
- ¹⁰⁷ Onuoha GN, Alpar EK, Gower J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in severe burn injury. *Burns*. 2000;26:449-53.
- ¹⁰⁸ Balogh D, Benzer A, Hackl JM, et al. Sodium balance and osmolarity in burn patients. *Intensive Care Med* 1986;12:100- 103.
- ¹⁰⁹ Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19:74.
- ¹¹⁰ Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14:R25.
- ¹¹¹ Kamolz LP, Andel H, Schramm W, Meissl G, Herndon DN, Frey M. Lactate: Early predictor of morbidity and mortality in patients with severe burns. *Burns*. 2005;31:986-90.
- ¹¹²Jeng CJ, Jablonski K, Bridgeman A, Jordan MH. Serum lactate, not base deficit, rapidly predicts survival after major burns. *Burns*. 2002;28:161-6.
- ¹¹³ Irving NH. The sympatho-adrenal factor in haemorrhagic shock. *Ann R Coll Surg Engl*. 1968 ;42:367–386.
- ¹¹⁴ Halmagyi DF, Kennedy M, Varga D. Combined adrenergic receptor blockade and circulating catecholamines in hemorrhagic shock. *Eur Surg Res* 1971;3:378-88
- ¹¹⁵ Halmagyi DF, Irving MH, Gillett DJ, Varga D. Effect of adrenergic blockade on consequences of sustained epinephrine infusion. *J Appl Physiol*. 1967;23:171-177.
- ¹¹⁶ Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005;365:871-5.
- ¹¹⁷ James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354:505-8.
- ¹¹⁸ Shigeki Kushimoto et al. Lactate, a useful marker for disease mortality and severity but an unreliable marker of tissue hypoxia/hypoperfusion in critically ill patients. *Acute Medicine & Surgery*. 2016;3:293–297

-
- ¹¹⁹ Gore DC, Honeycutt D, Jahoor F, Barrow RE, Wolfe RR, Herndon DN. Propranolol diminishes extremity blood flow in burned patients. *Ann Surg.* 1991;213:568–574.
- ¹²⁰ Kamolz LP, Andel H, Schramm W, Meissl G, Herndon DN, Frey M.. Early predictor of morbidity and mortality in patients with severe burns. *Burns*. 2005;31:986-90.
- ¹²¹ Suistomaa M, Ruokonen E, Kari A, Takala J. Time-pattern of lactate and lactate to pyruvate ratio in the first 24 hours of intensive care emergency admissions. *Shock.* 2000;14:8-12.
- ¹²² Rimachi R, Bruzzi de Carvahlo F, Orellano-Jimenez C, Cotton F, Vincent JL, De Backer D. Lactate/pyruvate ratio as a marker of tissue hypoxia in circulatory and septic shock. *Anaesth . Anaesth Intensive Care*. 2012;40:427-32.
- ¹²³ Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28:114-9.
- ¹²⁴ Revuelto-Rey J., Egea-Guerrero J.J, Munoz-Sánchez, M.A , Murillo-Cabezas F. La microdiálisis cerebral en el ámbito clínico actual. *Med Intensiva.* 2012;36:213-219.